

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Mieloma Múltiplo: Diagnóstico e Abordagem Terapêutica

Inês Duarte Caldeira

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2019

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Mieloma Múltiplo: Diagnóstico e Abordagem Terapêutica

Inês Duarte Caldeira

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Orientador: Professora Aux. Doutora Maria Leonor Correia

2019

Resumo

O mieloma múltiplo é uma doença maligna de células plasmáticas, caracterizada pela proliferação de plasmócitos na medula óssea e pela produção de quantidades excessivas de uma imunoglobulina monoclonal, levando ao desenvolvimento de fadiga, anemia, infecções, lesões ósseas, hipercalcemia e disfunção renal. O diagnóstico é feito essencialmente por exames laboratoriais, incluindo hemograma completo; eletroforese de proteínas séricas e urinárias com imunofixação; punção e biópsia medular, para confirmar a presença de plasmócitos; e exames imagiológicos, para evidenciar os chamados critérios CRAB (*hyperCalcemia, Renal insufficiency, Anaemia, Bone lesions*).

O tratamento do mieloma múltiplo passa por estabelecer o melhor regime terapêutico adaptado a cada doente, com base na genética do tumor e a situação clínica do doente, incluindo a idade, as comorbilidades e a função renal. Para doentes mais novos e em boas condições clínicas, o transplante autólogo de células estaminais é a terapêutica de primeira linha. Em doentes não elegíveis para transplante, vários fármacos estão disponíveis incluindo imunomoduladores, inibidores do proteassoma, inibidores da histona desacetilase e anticorpos monoclonais. No geral, as terapêuticas combinadas resultam em melhores taxas de resposta e sobrevida do doente.

Apesar das várias opções disponíveis para o tratamento do mieloma múltiplo, a maioria dos doentes sofre várias recidivas e desenvolve resistências aos fármacos. A abordagem terapêutica para o mieloma múltiplo recidivado é complexa e a procura de novas opções de tratamento tem sido contínua, de modo a oferecer alternativas a doentes submetidos a múltiplas linhas terapêuticas. Novos regimes, fármacos com mecanismos de ação diferentes e novos métodos na área da imunoterapia, encontram-se sob investigação em ensaios clínicos. Estas novas terapêuticas mostram-se promissoras no tratamento futuro, em doentes que já esgotaram todas as opções tradicionais de tratamento.

Apesar de todos os avanços conseguidos nos últimos anos, de melhoria de qualidade de vida e do aumento do tempo de sobrevida, o mieloma múltiplo continua uma doença incurável.

Palavras-chave: mieloma múltiplo; diagnóstico; tratamento; regimes terapêuticos; anticorpos monoclonais.

Abstract

Multiple myeloma is a malignant disease of plasma cells, characterized by proliferation of plasma cells in the bone marrow and production of excessive amounts of a monoclonal immunoglobulin, leading to the development of fatigue, anaemia, infections, bone lesions, hypercalcemia and renal dysfunction. The diagnosis is made essentially by laboratory tests, including complete blood count; electrophoresis of serum and urinary proteins with immunofixation; puncture and medullary biopsy, to confirm the presence of plasma cells; and imaging tests, to evidence the so-called CRAB criteria (hyperCalcemia, Renal insufficiency, Anaemia, Bone lesions).

The treatment of multiple myeloma involves establishing the best therapeutic regimen adapted to each patient, based on tumour genetics and the clinical situation of the patient, including age, comorbidities and renal function. For younger patients and in good clinical conditions, autologous stem cell transplantation is the first line therapy. In patients not eligible for transplantation, various drugs are available including immunomodulators, proteasome inhibitors, histone deacetylase inhibitors and monoclonal antibodies. In general, combination therapies result in improved patient response rates and survival.

Despite the many options available for the treatment of multiple myeloma, most patients experience several relapses and develop resistance to the drugs. The therapeutic approach for relapsed multiple myeloma is complex and the search for new treatment options has been ongoing, in order to offer alternatives to patients undergoing multiple therapeutic lines. New regimens, drugs with different mechanisms of action and new methods in the field of immunotherapy, are under investigation in clinical trials. These new therapies are promising in future treatment in patients who have already exhausted all traditional treatment options.

Despite all the advances achieved in recent years, improving quality of life and increasing survival time, multiple myeloma remains an incurable disease.

Keywords: multiple myeloma; diagnosis; treatment; therapeutic regimens; monoclonal antibodies.

Agradecimentos

A tese de um mestrado é um passo na vida de um estudante, que encerra inúmeros desafios, incertezas e a possibilidade de crescimento individual e social. É importante pois significa uma passagem, o encerramento de um ciclo e o início de outros.

Ainda que tenhamos o apoio incondicional dos amigos, da família e sobretudo o zelo indispensável do nosso orientador, por vezes sentimo-nos sós.

A mim valeu-me a lembrança do meu avô materno, que já luta contra o mieloma múltiplo há mais de 10 anos, o apoio dos meus pais e o humor do meu namorado.

Em especial à minha orientadora, professora doutora Leonor Correia, agradeço a compreensão, a exigência de rigor científico e a crítica indispensável, que contribuíram para enriquecer, etapa a etapa o trabalho realizado.

Índice:

Abreviaturas.....	8
Objetivo	10
1 Introdução	11
1.1 Fisiopatologia	11
1.1.1 Microambiente medular	12
1.2 Diagnóstico	15
1.2.1 Clínico.....	17
1.2.2 Laboratorial	18
1.2.2.1 Estudo do sangue periférico	19
1.2.2.2 Eletroforese de proteínas séricas.....	20
1.2.2.3 Avaliação da função renal	22
1.2.2.4 Imagiologia.....	22
1.3 Abordagem terapêutica	24
1.3.1 Não Farmacológica.....	25
1.3.1.1 Transplante autólogo de células estaminais	25
1.3.2 Farmacológica	26
1.3.2.1 Fármacos utilizados.....	26
1.3.2.2 Mieloma múltiplo recém-diagnosticado.....	31
1.3.2.3 Mieloma múltiplo recidivado	32
1.3.2.4 Terapêutica de suporte	34
1.3.2.5 Regimes em estudo	36
1.3.2.6 Novos fármacos	37
1.3.2.7 Imunoterapia.....	40
2 Metodologia	42
3 Discussão.....	43
4 Conclusões	46
5 Perspetivas Futuras.....	47
Referências Bibliográficas	48
Anexo.....	53
A1. Principais regimes terapêuticos no tratamento do mieloma múltiplo.....	53

Índice de Figuras:

Figura 1. Interação entre células do mieloma e células do estroma da medula óssea no microambiente medular.	13
Figura 2. Plasmócitos na biópsia da medula óssea.	20
Figura 3. Eletroforese de proteínas séricas e imunofixação.	21
Figura 4. Padrões representativos de eletroforese e imunofixação do soro e da urina. ..	22
Figura 5. Radiografia lateral do crânio dum doente com mieloma múltiplo.	23
Figura 6. Ressonância magnética com alterações esqueléticas típicas do mieloma múltiplo.....	24
Figura 7. Tomografia computadorizada num doente com mieloma múltiplo progressivo.	41

Índice de Tabelas:

Tabela 1. Critérios de diagnóstico para mieloma múltiplo.	16
Tabela 2. Posologia habitual dos principais fármacos usados no tratamento do mieloma múltiplo.....	27

Abreviaturas

AcM/AcMs – anticorpo monoclonal/anticorpos monoclonais

ADN – ácido desoxirribonucleico

APRIL – *A proliferation-inducing ligand* (ligando indutor de proliferação)

BAFF – *B-cell activating factor* (fator de ativação das células B)

BCL-2 - *B-cell lymphoma 2* (proteína de linfoma de células B 2)

BCMA – *B-cell maturation antigen* (antígeno de maturação de células B)

Ben – bendamustina

C – ciclofosfamida

CEMO – células do estroma da medula óssea

CLL – cadeia leve livre

CRAB – *hyperCalcemia, Renal insufficiency, Anaemia, Bone lesions*

Dara – daratumumab

Dex – dexametasona

Doxo – doxorubicina

Elo – elotuzumab

EPS – eletroforese de proteínas séricas

GMSI – gamapatia monoclonal de significado indeterminado

HDAC – histonas desacetilases

Ig/Igs – imunoglobulina/imunoglobulinas

IL – interleucina

IMD/IMDs – imunomodulador/imunomoduladores

IP/IPs – inibidor de proteassoma/inibidores de proteassoma

IV – intravenosa

Ixa – ixazomib

K – kyprolis[®] (carfilzomib)

L – lenalidomida

M – melfalano

MM – mieloma múltiplo

MML – mieloma múltiplo latente

MMRR – mieloma múltiplo recidivado refratário

MO – medula óssea

NF- κ B – *nuclear factor κ B* (factor nuclear kappa B)

OB – osteoblastos

OC – osteoclastos

Pano – panobinostat

PD-1 – *programmed cell death 1* (proteína de morte celular programada 1)

PL – plasmócitos

PM – proteína monoclonal

Pom – pomalidomida

Pre – prednisona

RAM – reações adversas ao medicamento

RANKL – *receptor activator of nuclear factor κ B ligand* (ligando do recetor ativador do fator nuclear κ B)

RAQ – recetores de antigénios quiméricos

RM – ressonância magnética

SG – sobrevida geral

SLAMF7 – *signaling lymphocytic activation molecule family 7* (molécula da família de ativação de sinalização linfocítica 7)

SLP – sobrevida livre de progressão

T – talidomida

TACE – transplante autólogo de células estaminais

TC – tomografia computadorizada

TGF- β – *transforming growth factor β* (fator de transformação do crescimento beta)

TNF- α – *tumor necrosis factor α* (fator de necrose tumoral alfa)

TR – taxas de resposta

TRG – taxa de resposta global

V – velcade[®] (bortezomib)

VEGF – *vascular endothelial growth factor* (fator de crescimento endotelial vascular)

Objetivo

O mieloma múltiplo permanece uma doença incurável devido, essencialmente, ao facto de os doentes sofrerem várias recidivas e desenvolverem resistência aos fármacos.

Esta revisão teve como objetivo abordar a fisiopatologia do mieloma múltiplo com base nos conceitos recentes, entender os métodos de diagnóstico atuais desta doença e, ainda, rever as terapêuticas tradicionais e inovadoras, tendo em linha de conta a biologia e os mecanismos responsáveis pela progressão da doença.

Apesar dos avanços verificados nos últimos anos, é essencial continuar a investir em novas abordagens terapêuticas mais eficazes e dirigidas, a fim de se conseguir uma melhoria da qualidade e do tempo de vida do doente.

Por isso, esta revisão teve também como objetivo explorar as terapêuticas que se encontram sob investigação e que têm mostrado respostas clínicas promissoras no tratamento do mieloma múltiplo.

1 Introdução

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna de plasmócitos (PL). Quase todos os doentes com MM evoluem de um estadio pré-maligno assintomático denominado gamapatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI), que progride para MM a uma taxa de 1% ao ano. Em alguns doentes, pode ser reconhecido um estadio pré-maligno assintomático, porém mais avançado, denominado MM latente (MML). Este progride para MM a uma taxa de 10% ao ano nos primeiros 5 anos após o diagnóstico, 3% ao ano durante os 5 anos seguintes e 1,5% por ano a partir de então (1–3).

O MM é responsável por 1% de todos os cancros e por aproximadamente 10% de todas as neoplasias hematológicas. A incidência na Europa é de 4,5 a 6,0/100.000/ano com uma idade de diagnóstico média de 70 anos; a mortalidade é de 4,1/100.000/ano (1). O MM está predominantemente associado ao avanço da idade e mais de 80% dos doentes têm idade igual ou superior a 60 anos. Existe, também, um predomínio da doença em homens e uma disparidade racial, sendo duas vezes mais comum em negros do que em brancos (2,4).

1.1 Fisiopatologia

O MM é caracterizado pela presença de PL na medula óssea (MO) e produção, na maioria dos casos, de imunoglobulina (Ig) monoclonal em quantidade excessiva, com subsequente envolvimento ou efeitos na função de órgãos-alvo. Esse envolvimento é geralmente progressivo e, tal como referido anteriormente, evolui a partir de um estadio pré-clínico assintomático (3,5).

Existem cinco classes de Igs e os PL podem produzir qualquer um dos cinco subtipos (IgG, IgA, IgM, IgD e IgE). Na maioria dos casos, as células do MM produzem os componentes da cadeia pesada da Ig. Raramente ocorre apenas a produção de cadeias leves κ ou λ e, nesses casos, o MM é chamado MM de cadeia leve. Existe ainda, muito raramente, uma variante de MM que não produz uma quantidade significativa de proteínas e manifesta-se como MM não secretor. Recentemente, com a disponibilidade

de um ensaio de cadeia leve livre (CLL) de alta sensibilidade, o diagnóstico do MM não secretor diminuiu significativamente (5).

Os doentes com MM com proteína monoclonal (PM) IgG têm uma taxa aumentada de catabolismo de IgG normal e clonal. Os PL também produzem uma grande variedade de moléculas imunomoduladoras, como o fator de transformação do crescimento beta ($\text{TGF-}\beta$ – *transforming growth factor* β), que suprime a função das células B, de modo que o MM seja frequentemente associado a uma variedade de alterações na imunidade humoral. A imunidade celular não é prejudicada pela doença, mas é comprometida por corticosteroides e terapia citotóxica (5).

1.1.1 Microambiente medular

As células responsáveis pelo MM localizam-se preferencialmente na MO, onde interagem intimamente com as células do estroma da medula óssea (CEMO) e com a matriz extracelular, tendo um papel crucial na mediação da resistência aos fármacos quimioterápicos (6,7).

O microambiente da MO é composto por um componente celular, que inclui as CEMO, as células endoteliais, as células estaminais hematopoiéticas e os precursores pluripotenciais, os adipócitos, os osteoblastos (OB) e os osteoclastos (OC), e um componente não celular, com proteínas da matriz extracelular como a laminina, a fibronectina e o colágeno (6,7).

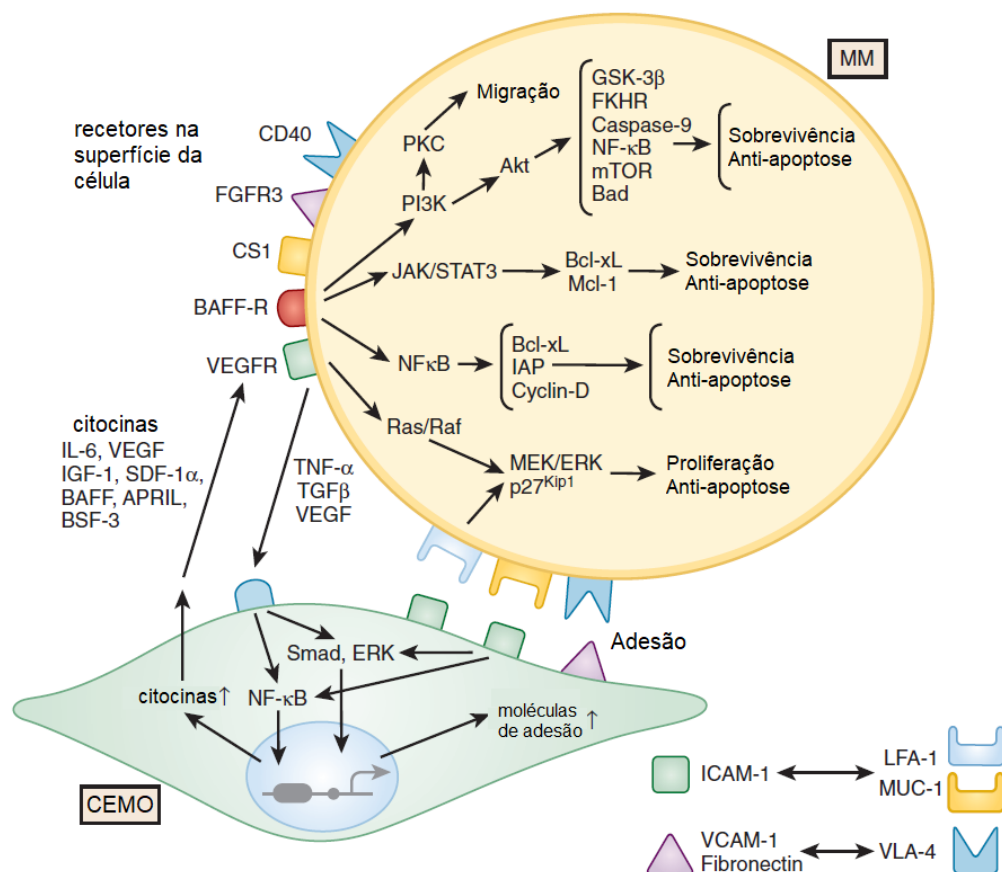


Figura 1. Interação entre células do mieloma e células do estroma da medula óssea no microambiente medular.

A ligação das células do mieloma (MM) às células do estroma da medula óssea (CEMO) induz a ativação de p42/p44 mitogen-activated protein kinase (MAPK) e do nuclear factor- κ B (NF κ B) nas CEMO. A ativação do NF κ B provoca a regulação positiva de moléculas de adesão nas CEMO. Durante esta interação são produzidas citocinas, incluindo interleucina 6 (IL-6), tumor necrosis factor α (TNF- α) e vascular endothelial growth factor (VEGF), que ativam as principais vias de sinalização (p42/p44 MAPK, Janus kinase [JAK]/ signal transducer and activator of transcription 3 [STAT3] e/ou phosphatidylinositol 3-kinase [PI3K]/ proteína cinase B [AKT]) e os seus alvos, que desencadeiam o crescimento, a sobrevivência e a migração de células do MM. A via de sinalização RAS/RAF/MAPK-cinase (MEK)/MAPK medeia a proliferação das células do MM. JAK/STAT3, juntamente com a regulação positiva das B cell lymphoma extra large (BCL-XL) e myeloid cell leukemia-1 (MCL1), medeia a sobrevivência. PI3K/AKT, através da ativação de BAD e NF κ B e/ou inativação da caspase-9, medeia a anti-apoptose. A sinalização através de PI3K induz a atividade de proteína cinase C (PKC) provocando a migração de células do MM. APRIL, A proliferation-inducing ligand; BAFF-R, B cell activating factor receptor; BSF-3, B-cell stimulating factor 3; ERK, Extracellular signal-related kinase; FGFR3, fibroblast growth factor receptor 3; GSK-3 β , glycogen synthase kinase 3 β ; IAP, inhibitor of apoptosis protein; ICAM-1, intercellular adhesion molecule 1; IGF-1, insulin-like growth factor 1; LFA-1, lymphocyte function-associated antigen 1; mTOR, mammalian target of rapamycin; MUC-1, mucin 1; SDF-1 α , stromal cell derived factor 1 α ; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule 1; VLA-4, very late antigen 4. Adaptado de (7).

É um microambiente complexo com múltiplas interações, que nos permite entender as manifestações da doença e procurar alvos terapêuticos. Como resultado dessas interações, a produção de citocinas locais leva a alterações de sinalização na MO, provocando cascatas de sinalização proliferativas/anti-apoptóticas nas células do MM. Estas, estão descritas na Figura 1 e incluem PI3K/AKT, Ras/Raf/MAPK, MEK/ERK, JAK2/STAT3 e o fator nuclear κ B (NF- κ B – *nuclear factor kB*) (5–7).

As citocinas produzidas devido a interações MM-CMO são, em parte, responsáveis pela sobrevivência e crescimento de células do MM, mediado por substâncias, onde estão incluídas a interleucina 6 (IL-6), fator de crescimento semelhante à insulina 1, o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF – *vascular endothelial growth factor*), o fator de necrose tumoral α (TNF- α – *tumor necrosis factor α*), o TGF- β , a IL-17, a IL-21, entre outros (6,7).

As interações das células do MM com as CMO promovem a formação de OC e inibem a formação de OB, que resulta no aumento da destruição e na diminuição da formação óssea (8). Esta alteração do equilíbrio normal, entre a atividade osteoclástica e osteoblástica na MO, é fundamental para a sobrevivência e proliferação das células do MM e é um dos principais determinantes da morbidade relacionada com a doença, incluindo o desenvolvimento de fraturas patológicas e a hipercalcemia. Vários fatores humorais estão envolvidos na desregulação do equilíbrio dos OC e OB, incluindo a IL-6, o VEGF, o ligando do recetor ativador do NF- κ B (RANKL – *receptor activator of nuclear factor kB ligand*), o fator de ativação das células B (BAFF – *B-cell activating factor*) e o ligando indutor de proliferação (APRIL – *A proliferation-inducing ligand*) (6–8).

A proliferação de células endoteliais e o aumento da angiogénese desempenham um papel proeminente no MM. Em comparação com a MO normal, foi observado um aumento da densidade de microvasos na MO na GMSI e no MM. O VEGF e o fator de crescimento de hepatócitos foram relatados como sendo angiogénicos e expressos pelas células do MM. Estes resultados, também sugerem a angiogénese como um potencial alvo terapêutico e explicam, em parte, a eficácia da talidomida e da lenalidomida (5,7).

1.2 Diagnóstico

O diagnóstico do MM é amplamente baseado em exames laboratoriais. Um número significativo de doentes permanece assintomático e o diagnóstico geralmente é tardio. Como referido anteriormente, quase todos os doentes com MM evoluem dum estadio pré-maligno assintomático, a GMSI.

A GMSI é caracterizada pela produção de Ig monoclonal pelos PL, na ausência de outras manifestações típicas do MM. Sendo a GMSI essencialmente assintomática, o seu diagnóstico é frequentemente feito numa análise laboratorial accidental, onde uma eletroforese de proteínas séricas (EPS) ou urinárias são solicitadas como parte de uma série de testes. Estes podem ser pedidos para avaliação de globulina elevada no soro, proteinúria, neuropatia periférica, osteoporose, distúrbios imunológicos ou hipogamaglobulinemia (3,5).

A GMSI está presente em 3% a 4% da população geral, com mais de 50 anos, e somente 10% dos doentes com diagnóstico recente de MM têm historial de GMSI preexistente (2). É caracterizada por valores de PM sérica < 3 g/dL, plasmacitose na MO < 10% e ausência de outras patologias monoclonais (Tabela 1) (9).

Em alguns doentes, pode ser reconhecido um estadio pré-maligno assintomático, porém mais avançado, denominado MML. Um doente com aumento dos níveis de proteínas totais, proteinúria, disfunção renal, dor nas costas inexplicável, anemia, infeções recorrentes ou elevação inexplicada e acentuada da velocidade de sedimentação dos eritrócitos, deve realizar análises laboratoriais e ser rastreado para MM, em particular se tiver mais de 50 anos (3,5).

Os critérios para o diagnóstico de MM foram atualizados pelo *International Myeloma Working Group* e estão resumidos na Tabela 1 (9).

Tabela 1. Critérios de diagnóstico para mieloma múltiplo.

GMSI (gamapatia monoclonal de significado indeterminado)	PM no soro < 30 g/L
	PL na medula óssea < 10%
	Nenhuma evidência de outros distúrbios proliferativos de células B
	Sem comprometimento de tecidos ou órgãos (sem lesão de órgão-alvo, incluindo lesões ósseas) ou sintomas CRAB
MML (assintomático)	PM no soro (IgG ou IgA) \geq 30 g/L e/ou PM na urina \geq 500 mg/24h
	PL na medula óssea entre 10% a 60%
	Sem comprometimento de tecidos ou órgãos (sem lesão de órgão-alvo, incluindo lesões ósseas) ou sintomas CRAB
MM (sintomático)	PM no soro e/ou urina
	PL na MO \geq 10%
	Biópsia com plasmocitomas ósseos ou extramedulares
	Presença de comprometimento de tecidos ou órgãos (presença de sintomas CRAB)
Comprometimento de tecidos ou órgãos (CRAB)	Hipercalemia: níveis de cálcio > 1mg/dL (0,25 mmol/L) acima do limite superior normal ou > 11mg/dL (2,75 mmol/L)
	Insuficiência Renal: Clcr < 40 mL/min ou creatinina > 2 mg/dL (173 μ mol/L)
	Anemia: Hemoglobina 2 g/dL abaixo do limite inferior normal ou hemoglobina < 10 g/dL
	Lesões Ósseas: uma ou mais lesões líticas ou osteoporose com fraturas de compressão (TC ou RM podem clarificar)
	Outros: Hiperviscosidade sintomática, amiloidose, infecções bacterianas recorrentes (mais de 2 episódios em 12 meses)

GMSI, gamapatia monoclonal de significado indeterminado; PM, proteína monoclonal; PL, plasmócitos; MML, mieloma múltiplo latente; MM, mieloma múltiplo; MO, medula óssea; CRAB, hyperCalcemia, Renal insufficiency, Anaemia e Bone lesions; Clcr, clearance de creatinina; TC, tomografia computadorizada; RM, ressonância magnética. Adaptado de (9).

O fluxograma de diagnóstico tem como objetivo distinguir entre GMSI, MML (assintomático), MM sintomático, plasmocitoma solitário e outras doenças plasmocitárias com base nos critérios do *International Myeloma Working Group* (9).

O diagnóstico de MM sintomático requer a presença de PL na MO $\geq 10\%$ e qualquer um dos seguintes eventos definidores de MM: evidência de lesão em órgãos-alvo (os chamados critérios CRAB: *hyperCalcemia*, *Renal insufficiency*, *Anaemia*, *Bone lesions*) que parece estar relacionada com a doença plasmocitária subjacente; quaisquer biomarcadores de malignidade como PL na MO $\geq 60\%$, taxa de CLL no soro envolvida/não envolvida ≥ 100 , mais do que 1 lesão focal em estudos de ressonância magnética (RM) (cada lesão focal deve ter tamanho ≥ 5 mm) (1–3,9).

1.2.1 Clínico

Dos critérios de diagnóstico atrás referidos é inferido que o diagnóstico é baseado nos exames laboratoriais, apesar da sintomatologia clínica ser bastante sugestiva. Os sintomas mais comuns do MM são a fadiga e a dor óssea. A anemia ocorre em aproximadamente 75% dos doentes e contribui para a fadiga. Lesões ósseas osteolíticas, como fraturas patológicas e compressão da medula espinal, podem ser detetadas em aproximadamente 80% dos doentes (8,10). Outros elementos comuns incluem hipercalcémia (presente em cerca de 25% dos doentes) e elevação do nível de creatinina sérica (em 40% dos doentes); estes parâmetros podem ser avaliados por análises laboratoriais (2,4).

O principal mecanismo responsável pela dor óssea deve-se à destruição óssea direta, pela hiperatividade desequilibrada dos OC e a supressão da atividade dos OB. A hipercalcémia está relacionada com a alteração do metabolismo ósseo e com a produção de várias citocinas que levam ao aumento da reabsorção óssea e à libertação de cálcio (6,8). A hipercalcémia pode causar outros sintomas como alterações do estado mental, letargia, náuseas, vômitos e obstipação (5).

A anemia geralmente é normocrômica e normocítica e tem vários fatores etiológicos, incluindo produção inadequada de eritropoietina causada pela disfunção renal, ausência de resposta à eritropoietina, causada por várias citocinas produzidas pelas células do MM, diluição resultante de um nível aumentado de Ig e processos infiltrativos da MO (10).

Do quadro do MM fazem parte as citopénias por supressão da MO e alterações da coagulação, que podem causar problemas hemorrágicos e eventos trombóticos. As alterações da coagulação estão relacionadas com níveis elevados de uma PM, que interfere com as vias normais de coagulação e/ou com a função plaquetária (4,10).

A suscetibilidade aumentada de doentes a infeções resulta do próprio MM, das terapêuticas às quais são submetidos e/ou condições relacionadas com a idade. Devido à alteração funcional das células T e B, os doentes com MM apresentam um risco significativo de desenvolver infeções bacterianas, virais e fúngicas. A infeção é uma das causas mais comuns de mortalidade no MM (4,10).

Doentes com MM apresentam vários sintomas neurológicos relacionados com o envolvimento direto do sistema nervoso ou com o impacto de citocinas e/ou PM no sistema nervoso. A alteração mais comum é a compressão da medula espinal e/ou das raízes nervosas, provocando dor, bem como vários graus de disfunção neurológica, incluindo paraplegia com perda do controle da bexiga e do intestino (incontinência urinária e fecal) (5).

1.2.2 Laboratorial

O diagnóstico do MM deve basear-se nos seguintes exames laboratoriais:

Deteção e avaliação da PM por EPS e/ou urinárias (urina de 24h); quantificação das imunoglobulinas IgG, IgA e IgM; caracterização das cadeias pesadas e leves por imunofixação e medição de CLL no soro. Hemograma completo e verificação da creatinina sérica diferencial, depuração de creatinina e nível de cálcio sérico (1,2,4,9).

Avaliação da infiltração e características dos PL na MO por biópsia medular; normalmente esta avaliação é feita histologicamente, mas também pode ser importante fazer imunocoloração ou citometria de fluxo (1,2). Além disso, a amostra de MO deve ser usada para estudos de hibridização fluorescente *in situ* em PL imunologicamente reconhecidos ou classificados (3,9).

Avaliação de lesões ósseas líticas por RM, tomografia computadorizada (TC) e tomografia por emissão de positrões são cada vez mais utilizados em doentes com MM. A RM permite avaliar o grau de envolvimento da MO e da medula espinal (2,3,9,10).

Estes exames são também utilizados para avaliar a progressão da doença e a resposta à terapêutica, aquando o tratamento do MM e em ensaios clínicos.

1.2.2.1 Estudo do sangue periférico

1.2.2.1.1 Avaliação hematológica

Para deteção de anemia é feito um hemograma completo. O nível de anemia considerado para diagnóstico de MM é uma hemoglobina 2 g/dL abaixo do limite inferior do valor normal, ou do nível basal do doente, ou hemoglobina < 10 g/dL. No entanto, é sempre necessário excluir outras causas de anemia. Os PL circulantes são frequentemente observados em doentes com MM. O nível sérico de cálcio deve ser medido e corrigido para o nível de albumina ou, ocasionalmente, deve ser medido o nível de cálcio ionizado (4,5).

1.2.2.1.2 Exame medular

Nas doenças plasmocitárias é geralmente observada a presença de PL > 5%, sendo necessárias quantidades de PL \geq 10% das células nucleadas, na biópsia da MO (Figura 2), para diferenciar GMSI de MML e MM (Tabela 1). Os PL malignos podem ser distinguidos dos PL normais por coloração e usando anticorpos monoclonais (AcMs). A quantificação dos PL deve ser realizada com a contagem de pelo menos 200 células, e a confirmação da clonalidade é essencial para o diagnóstico, podendo esta ser realizada por imunocoloração ou por citometria de fluxo. Na ausência de envolvimento claro da MO, um tecido mole ou tecido ósseo comprovado por biópsia é também adequado para diagnóstico (5).

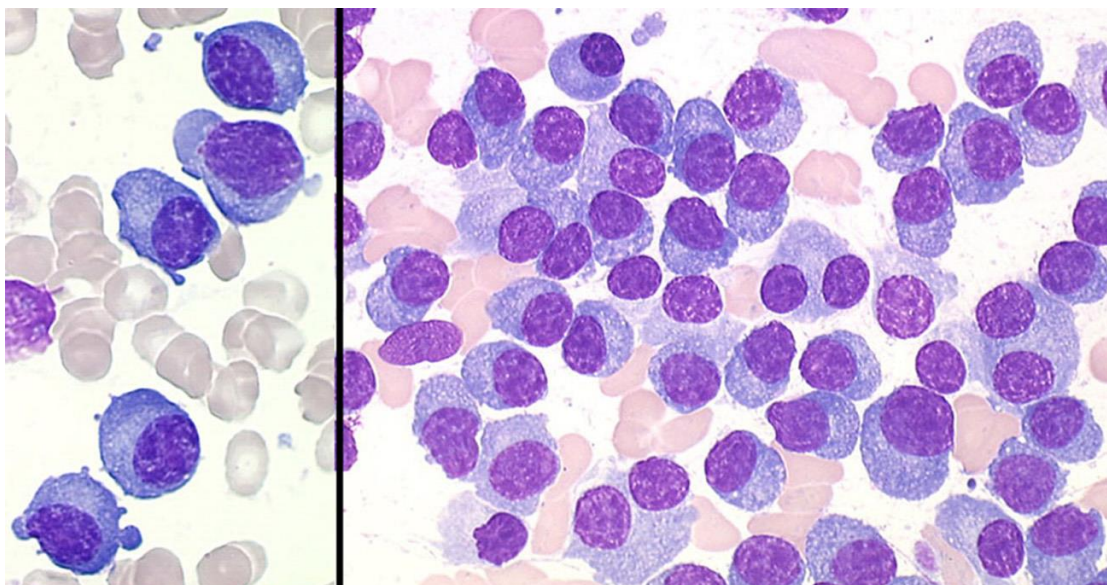


Figura 2. Plasmócitos na biópsia da medula óssea.

Biópsia de medula óssea de um doente com mieloma múltiplo com células plasmáticas. Retirado de (11).

Nos estudos de hibridização fluorescente *in situ*, na MO, aproximadamente 40% dos casos de MM são caracterizados pela presença de trissomias nos PL, enquanto a maioria dos restantes apresenta uma translocação envolvendo a cadeia pesada da Ig (2,3). Anomalias citogenéticas podem influenciar o curso da doença, a resposta à terapêutica e o prognóstico, pelo que as informações obtidas por hibridização fluorescente *in situ* leva a uma melhor estratificação do risco. As investigações citogenéticas e o perfil de expressão génica também têm mostrado o seu potencial como ferramenta preditiva para refinar ainda mais a estratificação do risco (9).

1.2.2.2 Eletroforese de proteínas séricas

A EPS é utilizada para quantificar as PM presentes no soro e na urina. Em 82% dos doentes com MM a EPS é suficiente para verificar a presença das PM. No entanto, esta sensibilidade pode ser aumentada para 93% quando é adicionada a imunofixação sérica (Figura 3) e para 97% com a adição do estudo da CLL do soro ou estudos da urina de 24 horas (2,9). O ensaio de CLL no soro é útil para o diagnóstico e monitorização do MM não secretor, quando pequenas quantidades PM são secretadas no soro e/ou na urina e no MM de cadeia leve.

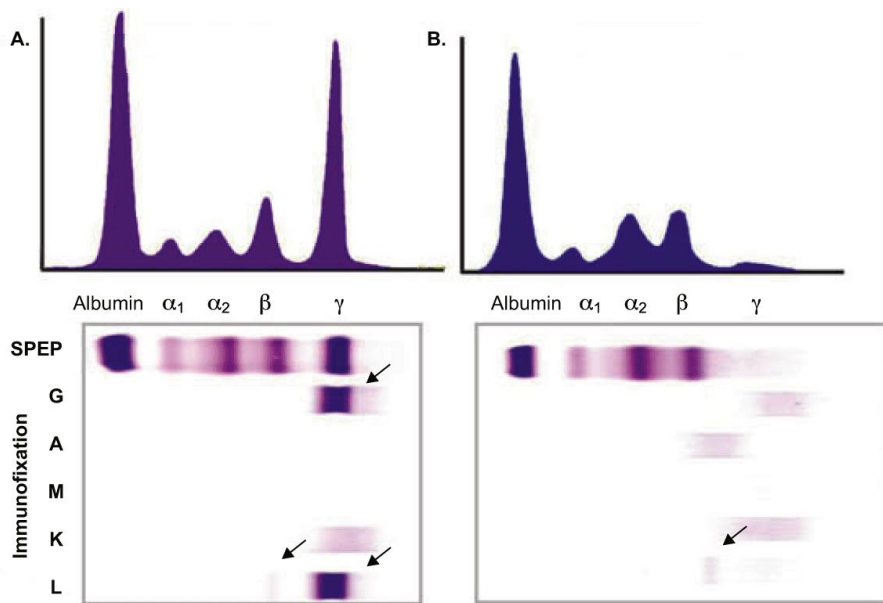


Figura 3. Eletroforese de proteínas séricas e imunofixação.

Os painéis superiores representam a eletroforese de proteínas séricas (EPS), e os inferiores a imunofixação da amostra de soro. (A) O pico monoclonal é evidente na EPS e na imunofixação é evidente que a proteína monoclonal é uma IgG. (B) Padrão normal de EPS e imunofixação para controlo. Retirado de EBSCO Health.

O tipo de PM em aproximadamente 50% dos doentes é IgG; em 20% dos doentes é a IgA; outros 20% são apenas cadeias leves; IgD em 2% e IgM em 0,5%. Cerca de 2% a 3% dos MM não tem PM detetável e são referidos como MM não secretores (2,5). A identificação do tipo exato de PM no soro e na urina requer imunofixação (Figura 4); Associada à presença de uma PM, as Igs não envolvidas são suprimidas, por exemplo em doentes com MM IgG terão IgA e IgM suprimidas (5).

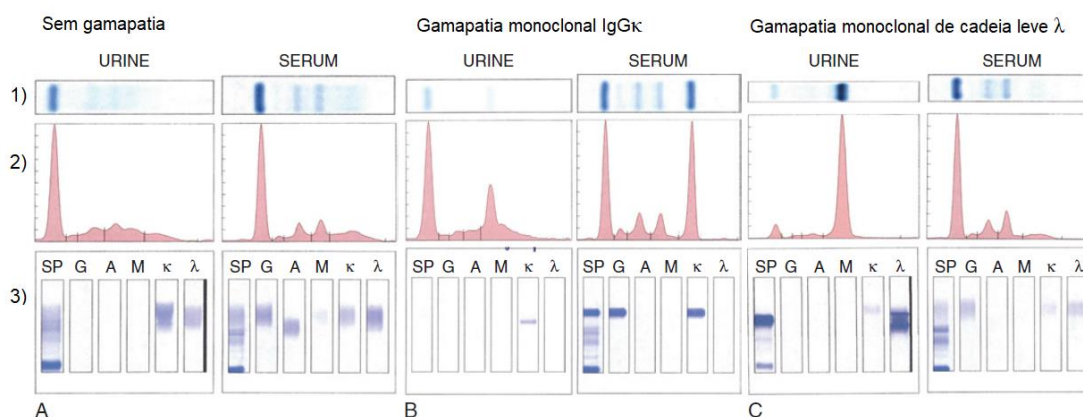


Figura 4. Padrões representativos de eletroforese e imunofixação do soro e da urina.

Os painéis superiores (1) representam padrões de imunofixação, os do meio (2) são os gráficos densitométricos dos géis e os inferiores (3) são géis de agarose das amostras de urina (esquerda) e de soro (direita). (A) Padrão normal de proteína sérica e urinária na eletroforese; (B) Nas gamopatias monoclonais a imunofixação identifica o tipo de imunoglobulina com um pico acentuado, como a cadeia leve κ na urina e a IgG κ no soro; (C) Em doentes com doença de cadeia leve apenas uma banda clonal é observada na urina, como cadeia leve λ , sem imunofixação distinta no soro. Adaptado de (5).

1.2.2.3 Avaliação da função renal

Como os valores absolutos de creatinina não incorporam a idade do doente, estes podem sub-representar a extensão da disfunção renal, por isso, para um diagnóstico mais adequado tem-se considerado o valor da depuração/clearance da creatinina. A insuficiência renal deve ser caracterizada pela creatinina $> 2\text{mg/dL}$, associada a uma clearance da creatinina $< 40 \text{ mL/min}$ (1). Doentes com MM mais idosos podem apresentar outras comorbilidades, como diabetes e hipertensão, sendo necessário estabelecer a relação entre a disfunção renal e o distúrbio plasmocitário. Esta relação pode ser reforçada na presença de proteinúria de Ig de cadeia leve (ou de Bence Jones) ou, na ausência desta, pode ser necessária uma biópsia renal para confirmação. Outras causas de disfunção renal devem ser consideradas antes de as atribuir ao MM (1,4,5).

1.2.2.4 Imagiologia

A avaliação de lesões ósseas líticas normalmente é feita por TC do corpo inteiro, sendo este o novo padrão para o diagnóstico de doença lítica. A radiografia convencional também pode ser usada se a TC não estiver disponível (Figura 5) (1,3,10).



Figura 5. Radiografia lateral do crânio dum doente com mieloma múltiplo.

A imagem mostra numerosas lesões líticas tipicamente observadas em doentes com mieloma múltiplo. Retirado de (4).

A RM fornece maiores detalhes e é recomendada sempre que houver suspeita de compressão medular. Tanto a RM do corpo inteiro como a RM da coluna e da zona pélvica podem ser usadas, de acordo com a sua disponibilidade, para avaliar a infiltração de PL na MO, em particular a presença de lesões ósseas focais (Figura 6) (2,3,10). Quase todos os doentes com MM têm osteoporose como resultado da atividade osteoclástica desequilibrada. O diagnóstico de MM é feito na presença de lesões líticas características (5). A tomografia por emissão de positrões também pode ser feita para avaliar lesões ósseas, de acordo com a disponibilidade e recursos (3,10).

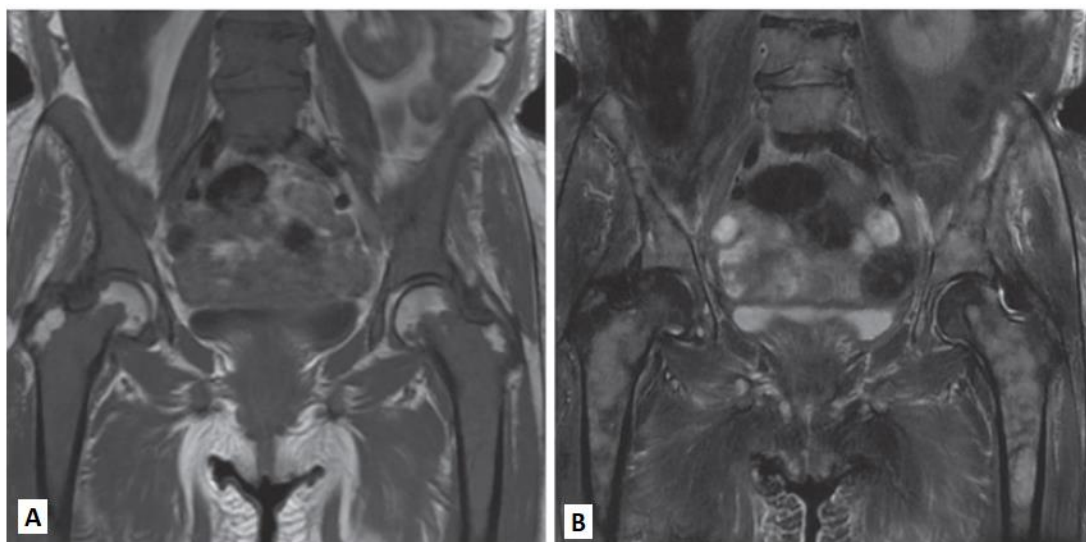


Figura 6. Ressonância magnética com alterações esqueléticas típicas do mieloma múltiplo.

(A) Ressonância magnética normal; (B) Ressonância mostra envolvimento difuso e lesões focais na zona pélvica. Adaptado de (5).

1.3 Abordagem terapêutica

Apesar do desenvolvimento de novas terapêuticas que melhoraram a extensão da resposta e que levam a uma sobrevida prolongada, o MM permanece incurável na maioria dos doentes. Os que apresentam os critérios CRAB, onde a função de um ou mais órgãos está comprometida, têm indicação para tratamento. Além disso, também têm indicação para terapêutica, doentes com imunodeficiência, neuropatia periférica progressiva e duas ou mais infecções bacterianas recorrentes (infecções graves como pneumonia) (5,12).

Com o avanço na compreensão da fisiopatologia da doença, como a descoberta de múltiplos clones (três a cinco) no momento do diagnóstico, tornou mais fácil estabelecer um regime terapêutico para cada doente. A terapêutica combinada, que inclui fármacos de diferentes classes, aumenta a taxa de sucesso na erradicação da doença, com hipótese de alcançar a remissão completa, possibilita maior sobrevida livre de progressão (SLP). O tratamento deve ser adaptado à idade, comorbilidades e função renal do doente (5,12).

O envelhecimento está associado a um aumento da frequência de comorbilidades, que têm um efeito negativo no resultado da terapêutica. Identificar doentes idosos apenas pela idade inferior ou superior a 65 anos não é suficiente. É necessário ter outras

considerações pré-tratamento de modo a definir se os doentes são elegíveis ou não para tratamento completo (com dose total). Doentes não elegíveis são caracterizados por idade mais avançada, comorbilidades, disfunções de órgãos (cardíacas, pulmonares, hepáticas, gastrointestinais e renais) e limitações nas funções mentais e mobilidade. Doentes elegíveis devem receber tratamento de dose completa, enquanto doentes não elegíveis precisam de tratamento com dose reduzida (9).

1.3.1 Não Farmacológica

1.3.1.1 Transplante autólogo de células estaminais

O transplante autólogo de células estaminais (TACE) melhora as taxas de remissão completa e prolonga a média da sobrevida geral (SG) no MM, em aproximadamente 12 meses. A taxa de mortalidade relacionada ao tratamento é de 1% a 2% e o procedimento pode ser realizado inteiramente em nível ambulatorio em mais de 50% dos doentes (2). Na maioria dos países europeus, os doentes podem ser transplantados até aos 65 anos de idade, se tiverem bom estado funcional e comorbilidades mínimas (13). Assim sendo, a opção terapêutica inicial deve ser baseada na elegibilidade do doente para o transplante, ou na existência de contraindicações para o procedimento.

Doentes com MM recém-diagnosticado, que são considerados candidatos potenciais para TACE, são geralmente tratados com 3 a 6 ciclos de terapêutica de indução, que inclui um inibidor de proteassoma (IP) como o bortezomib (V - velcade®), melfalano (M) em regime de condicionamento, seguido de manutenção com um fármaco imunomodulador (IMD) como a lenalidomida (L) (1,2,9). O tratamento instituído antes da colheita e TACE é chamado de terapêutica de indução. Esta é seguida de consolidação com terapia de dose elevada e recolha de células estaminais (1,2).

Embora a vincristina/ doxorubicina (Doxo)/ dexametasona (Dex) seja considerada um regime eficaz de indução para TACE, as taxas de resposta (TR) foram significativamente aumentadas usando novas combinações triplas baseadas em VDex, passando de 15%, após a indução com o regime clássico com vincristina, para 70% (5,13). Entre os fármacos usados em combinações com VDex, que têm mostrado maiores TR, estão a talidomida (T) (VTDex), Doxo (DoxoVDex), L (VLDex) ou ciclofosfamida (C) (VCDex) (1,9,10). Atualmente, três a seis ciclos de indução com uma combinação tripla de VDex é o padrão de tratamento anterior ao TACE (13).

O atual regime de condicionamento padrão antes do TACE é o M em dose elevada (200 mg/m²) (1,13). M em dose elevada é o regime de condicionamento mais utilizado em doentes com idade < 65 anos e que não apresentam comorbilidades significativas; este é administrado por via IV durante 30 min, durante 2 dias consecutivos (dias -3 e -2), 3 dias antes do TACE (dia 0). Os doentes mais idosos, ou com comorbilidades, recebem M em dose reduzida (geralmente entre 100 e 140 mg/m²) (2,9,10).

Em doentes com idades entre 65 e 70 anos, os resultados com M em dose reduzida seguido de TACE foram superiores ao padrão M-prednisona (Pre), melhorando tanto a SLP quanto a SG. Em doentes com idades entre 65 e 75 anos, o resultado com M em dose reduzida foi inferior ao obtido com MTPre. Na mesma faixa etária, a indução baseada em V, condicionamento com M em dose reduzida, e consolidação com LPre mais manutenção com L levaram a uma SLP média de, aproximadamente, 4 anos (9).

Ao contrário da consolidação, a terapêutica de manutenção é administrada a longo prazo, com o objetivo de prolongar a duração da resposta, a SLP e a SG, mantendo a toxicidade mínima. A L é atualmente considerada a melhor escolha como terapêutica de manutenção, mostrando um aumento de quase 2 anos na SLP, em comparação com placebo. Também ocorreram melhorias muito consistentes na SLP e SG noutros estudos direcionados à avaliação do uso da L como manutenção após TACE (14,15).

1.3.2 Farmacológica

1.3.2.1 Fármacos utilizados

A disponibilidade de novos medicamentos tem permitido o progresso no tratamento do MM, com melhoria na expectativa de vida. Nestes medicamentos estão incluídos fármacos citotóxicos tradicionais dirigidos ao ADN, como o M, a C, a Doxo, a bendamustina (Ben), o etoposídeo e a cisplatina; fármacos IMDs, como a T, a L e a pomalidomida (Pom); IPs, como o V, o ixazomib (Ixa) e o carfilzomib (K - kyprolis®); o panobinostat (Pano), inibidor da histona desacetilase (HDAC); e os AcMs, elotuzumab (Elo) e daratumumab (Dara). As posologias habitualmente utilizadas estão resumidas na Tabela 2.

Embora muitos dos fármacos referidos tenham atividade quando usados isoladamente, a duração da resposta é limitada. Quando elementos de várias classes são usados em combinações formando regimes terapêuticos duplos e triplos (Anexo A1.), estes

mostram-se altamente ativos e levam a respostas de considerável duração, especialmente quando usadas em combinações sinérgicas que também reduzem o risco de toxicidade (12).

Tabela 2. Posologia habitual dos principais fármacos usados no tratamento do mieloma múltiplo.

Princípio Ativo	Posologia
Ciclofosfamida (C)	300 mg/m ² oral, dias 1,8,15,22
Melfalano (M)	9 mg/m ² oral, ou 0,20-0,25 mg/kg oral, dias 1-4
Talidomida (T)	100-200 mg oral, dias 1-28, repete a cada 4 semanas
Lenalidomida (L)	25 mg oral, dias 1-21, repete a cada 28 dias
Pomalidomida (Pom)	4 mg oral, dias 1-21, repete a cada 28 dias
Bortezomib (V)	1,3 mg/m ² subcutâneo, dias 1,8,15,22, repete a cada 28 dias
Carfilzomib (K)	20 mg/m ² (ciclo 1) e 27 mg/m ² (restantes ciclos) IV, dias 1,2,8,9,15,16, repete a cada 28 dias
Panobinostat (Pano)	20 mg oral, três vezes por semana (duas semanas), uma semana de pausa
Daratumumab (Dara)	16 mg/kg IV, semanalmente nos ciclos 1-8, a cada duas semanas nos ciclos 9-16, mensalmente a partir do ciclo 17
Elotuzumab (Elo)	10 mg/kg IV, semanalmente nos ciclos 1-8, a cada duas semanas a partir do ciclo 9
Dexametasona (Dex)	40 mg oral, dias 1,8,15,22, ou 20 mg oral, dia do bortezomib e dia seguinte
Prednisona (Pre)	60 mg oral, dias 1-7, ou 2 mg/kg oral, dias 1-4

IV, intravenosa. Adaptado de (2,9).

1.3.2.1.1 Citotóxicos que atuam no ADN

Os agentes alquilantes são uma das classes de fármacos usados no tratamento de MM. Dentro deste grupo temos a C, cujo mecanismo de ação se deve ao facto de os seus metabolitos interferirem com o crescimento celular maligno através da ligação cruzada com o ADN das células tumorais e que apresenta alguma atividade imunossupressora.

O M é também um agente alquilante que inibe a mitose através da ligação cruzada de cadeias de ADN e está indicado como tratamento de condicionamento antes do TACE. Algumas das reações adversas ao medicamento (RAM) predominantes, observadas na utilização de regimes com M incluem eventos hematológicos, infeções, toxicidades neurológicas, neuropatia periférica, trombose venosa profunda e toxicidade dermatológica (16,17).

A Doxo pertence à família das antraciclinas, o seu mecanismo de ação inibe a função da topoisomerase II, intercala-se entre pares de bases de ADN, o que por sua vez bloqueia a replicação e transcrição.

1.3.2.1.2 Imunomoduladores

Atualmente, a T, a L e a Pom são os três IMDs disponíveis para o tratamento do MM. Induzem uma variedade de efeitos imunomoduladores, além de efeitos citotóxicos diretos nas células do MM. A citotoxicidade foi atribuída a múltiplos mecanismos, incluindo aumento da expressão de fatores pró-apoptóticos e a diminuição da expressão de fatores anti-apoptóticos, a inibição do NF- κ B e a rutura da via da PI3K/AKT (14).

A T é um IMD que suprime a produção excessiva de TNF- α e regula negativamente as moléculas de adesão da superfície celular envolvidas na migração dos leucócitos (10,12). Algumas das RAM associadas à T incluem a sonolência, a obstipação e a neuropatia periférica; estas manifestações raramente são observados com a L (14,16). A Pom é um análogo da L e da T com um mecanismo de ação idêntico (18).

A L é estruturalmente semelhante à T, inibe a secreção de citocinas pró-inflamatórias, aumenta a imunidade mediada por células, estimulando a proliferação de células T e, ainda, diminui secreção de fatores derivados da atividade osteoclástica, incluindo o BAFF, o APRIL e o RANKL (8,14). As RAM mais comuns no uso de L são hematológicos, incluindo neutropénia, anemia e trombocitopénia; as RAM não

hematológicos incluem diarreia, fadiga, câibras musculares, erupção cutânea e infecção (14,16).

Uma potencial RAM compartilhada por todos os IMDs é o risco de trombose, pelo que é sugerido, a menos que haja contraindicação, alguma forma de trombopprofilaxia aos doentes que se encontram a tomar IMDs (10,12,16). Em geral, o ácido acetilsalicílico (100 mg/dia) é usado como profilaxia padrão em doentes a tomar IMDs que não apresentam outros fatores de risco de tromboembolismo venoso. Em doentes com risco aumentado, é aconselhada uma heparina de baixo peso molecular como a enoxaparina (40 mg/dia) (14,16).

1.3.2.1.3 Inibidores do proteassoma

O V foi o primeiro medicamento aprovado no grupo de fármacos IPs. O V é um inibidor específico e reversível do proteassoma 26S, ligando-se ao sítio enzimático semelhante à quimotripsina. A inibição incompleta e transitória do proteassoma resulta em apoptose de células de MM, por ativação das caspases 8 e 9. Há uma regulação negativa do NF-κB nas células do MM, que resulta na diminuição da libertação de citocinas inflamatórias, como a IL-6 na MO e na diminuição da atividade osteoclástica pela redução do RANKL (5,8).

A neuropatia periférica é uma complicação significativa do MM, que pode ser causada pela própria doença ou por certas terapêuticas, incluindo as baseadas na T e no V (10,16). Há estudos que revelam que a neurotoxicidade do V pode ser muito diminuída pela sua administração uma vez por semana, em vez de duas vezes por semana e pela sua administração por via subcutânea, em vez de via IV (9,12,18).

Outros fármacos IPs são o Ixa, administrado por via oral e o K que é caracterizado por provocar atividade antiproliferativa e pró-apoptótica *in vitro*, em células de tumores sólidos e hematopoiéticas (12). As RAM mais comuns no tratamento com IPs incluem neutropénia, trombocitopénia, anemia, herpes zoster, náusea, diarreia, vômitos, fadiga, dispneia e reações cutâneas; os doentes devem ser monitorizados quanto à possível reativação viral (10,16).

1.3.2.1.4 Inibidores da histona desacetilase

O Pano é um potente inibidor da HDAC, que altera a expressão génica através de mecanismos epigenéticos e inibe a degradação proteica. As HDAC catalisam a remoção de grupos acetil dos resíduos de lisina das histonas e algumas proteínas não-histona. A inibição da atividade da HDAC resulta no aumento da acetilação das proteínas histonas que, por sua vez, resulta num relaxamento da cromatina, levando à ativação transcricional. *In vitro*, o Pano causa a acumulação de histonas acetiladas e de outras proteínas, induzindo o bloqueio do ciclo celular e/ou a apoptose de algumas células transformadas (12,19). As principais RAM observadas incluem trombocitopénia e eventos gastrintestinais como diarreia, náusea e vômito, que facilmente são controlados com hidratação adequada e antieméticos (18,19).

1.3.2.1.5 Anticorpos monoclonais

O Dara é um AcM que se liga, com elevada afinidade, à molécula CD38, que é altamente expressa na superfície das células do MM. A ligação do Dara ao CD38 induz a morte rápida de células tumorais, através de apoptose e múltiplos mecanismos mediados pelo sistema imunológico, incluindo citotoxicidade dependente do complemento, fagocitose celular dependente de anticorpo e citotoxicidade celular dependente de anticorpo (12,20,21). A molécula CD38 é também expressa em células precursoras de OC, pelo que o Dara não só inibe o crescimento do tumor, como também bloqueia a diferenciação dos OC e suprime a doença óssea osteolítica (8,22). Há outras células hematopoéticas que também expressam CD38 tais como as células *natural killer*, basófilos, monócitos, células B precoces, células T ativadas, eritrócitos e plaquetas. Por esta razão, é aconselhada a monitorização das contagens sanguíneas, especialmente das plaquetas, em doentes aos quais são administrados AcMs anti-CD38 (20).

O Elo é um AcM de IgG1 humanizado que ataca especificamente a proteína SLAMF7 (*signaling lymphocytic activation molecule family 7*) que é expressa na superfície das células do MM e nas células *natural killer* e PL. O Elo ativa diretamente as células *natural killer* através da via SLAMF7 e facilita a interação das células *natural killer* com as células do MM, para mediar a morte por citotoxicidade celular dependente de anticorpo (12,18,20). As perfusões de Elo são bem toleradas e, em geral, são de duração

mais curta do que as perfusões de Dara. Portanto, a Elo pode ser um fármaco particularmente adequado, usado em combinação, para doentes frágeis (12,22).

As RAM mais frequentes no uso de AcMs são as reações relacionadas com a perfusão, ocorrem geralmente durante a primeira administração, desaparecem posteriormente e raramente levam à interrupção do tratamento. Além das reações relacionadas com a perfusão, as RAM mais comuns observadas são neutropénia, trombocitopénia, fadiga, pirexia, obstipação, neuropatia periférica, diarreia, tosse, pneumonia, infeções do trato respiratório superior, diminuição do apetite e perda de peso (16,22).

1.3.2.1.6 Glucocorticoides

Os glucocorticoides, como a dexametasona (Dex) e a prednisona (Pre), são frequentemente associados a regimes duplos e triplos, com o propósito de diminuir a inflamação. A Pre provoca atividade mineralocorticoide leve e efeitos anti-inflamatórios moderados, controla ou previne a inflamação influenciando a taxa de síntese proteica, suprime a migração de leucócitos polimorfonucleares e fibroblastos, invertendo a permeabilidade capilar e estabilizando os lisossomas a nível celular. A Dex é um glucocorticoide potente, com atividade mineralocorticoide mínima ou nula, e apresenta um mecanismo semelhante à Pre.

1.3.2.2 Mieloma múltiplo recém-diagnosticado

A terapêutica inicial para o MM varia entre os países, dependendo da disponibilidade dos fármacos. Segundo a *European Society for Medical Oncology*, na Europa, os regimes mais utilizados no tratamento de MM recentemente diagnosticado são LDex, VLDex, VTdex e VCDex (1). Em geral, a resposta ao tratamento, a SLP e SG são superiores em regimes triplos comparativamente a regimes duplos (1,2,15).

Num estudo comparativo do uso de LDex em dose reduzida (40 mg nos dias 1, 8, 15, 22 a cada 28 dias) contra LDex em dose elevada (40 mg nos dias 1-4, 9-12, 17-20 a cada 28 dias), mostrou que LDex em dose reduzida foi mais bem tolerada que em dose elevada, com benefício significativo de SG e perfil de RAM (9,14). Assim, este estudo estabeleceu a dosagem semanal típica de Dex, que tem sido amplamente utilizada em vários regimes para minimizar a toxicidade. LDex tornou-se, também, um regime

padrão usado como controlo em ensaios clínicos, para avaliar a SLP e outros parâmetros na formação de regimes triplos (2,18).

VLDex ou VTDex são os regimes preferidos para terapêutica inicial, tanto em doentes elegíveis como em doentes não elegíveis para TACE, que se encontrem em bom estado físico (2,15). Em doentes em boas condições clínicas não elegíveis para TACE, que tolerem terapêutica de dose completa, MTPre e VMPre também são boas escolhas (1,9,17). O MTPre pode ser preferido devido à sua administração ser feita oralmente (9).

Doentes idosos não elegíveis para transplante, ou pela idade ou por condições clínicas, podem não tolerar um regime triplo. Nesses doentes, a LDex é uma escolha razoável para a terapêutica inicial. O uso de esquemas baseados em M, como MTPre e VMPre, diminuiu consideravelmente nestes doentes, sendo inferiores a LDex em termos de SLP e SG, são recomendados apenas se outros regimes terapêuticos não estiverem disponíveis (1,2,13,17).

As posologias habituais dos regimes referidos anteriormente encontram-se resumidas no Anexo A1.

1.3.2.3 Mieloma múltiplo recidivado

Atualmente, a doença recidivada e refratária é definida como tendo falhado três ou mais linhas de terapêutica prévia com exposição a todas as quatro classes de fármacos (fármacos citotóxicos, IMDs, IPs e glucocorticoides) e progredindo durante a última linha terapêutica. Também é definida como o reaparecimento de sinais e sintomas da doença, progressão da doença e/ou disfunção de órgão-alvo, que estão relacionados ao MM subjacente.

A abordagem ao MM recidivado refratário (MMRR) é complicada e há várias considerações a ter em conta. Inúmeros esquemas eficazes estão disponíveis, e a escolha do tratamento depende de vários fatores: disponibilidade do fármaco, resposta à terapêutica prévia, agressividade da recidiva, elegibilidade para TACE e, ainda, se a recidiva ocorreu enquanto o doente estava, ou não, a receber terapêutica e a existência de toxicidade contínua da terapia prévia (1,2).

Doentes que apresentem uma recaída sintomática, como o desenvolvimento de fraturas por compressão, fraturas num local de lesão lítica prévia, desenvolvimento de

hipercalcemia, anemia progressiva ou deterioração da função renal podem, por si só, não constituir critérios de progressão do MM, mas merecem intervenção imediata no tratamento. Por exemplo, doentes com um único local de recidiva podem beneficiar do tratamento com radiação (5,9).

Alguns dos regimes aprovados para o tratamento do MMRR incluem V e L (LDex, VLDex, VTDex, VCDex), regimes dos IPs K e Ixa, Pom, Pano, e ainda dos AcMs Dara e Elo (2,15,23).

A Pom tem atividade significativa e é considerada um padrão de tratamento para doentes com MMRR, que foram tratados anteriormente com pelo menos 2 linhas de terapêutica incluindo V e L (2,24,25). A PomDex é, de momento, o único regime aprovado com este IMD. A fim de melhorar a TR e sobrevida do doente, a Pom está atualmente a ser avaliada em combinações triplas com outros fármacos (18,24).

Dada a superioridade dos regimes triplos para o MM recém diagnosticado, também é preferível regimes triplos para a doença recidivada, desde que o doente possa tolerar a terapia. No entanto, regimes duplos como LDex, PomDex, VDex ou KDex são aceitáveis para doentes mais debilitados e/ou com comorbilidades significativas (12). Estudos demonstraram que a combinação dupla de LDex em MMRR induziu uma taxa de resposta global (TRG) de 48-61% e 46-57% de resposta em doentes que receberam tratamento prévio com T (14).

O K é indicado em monoterapia, em combinação com a Dex, ou em combinação com LDex para MMRR em doentes que receberam pelo menos uma linha anterior de terapêutica (12). Um estudo realizado com o objetivo de avaliar o benefício da adição de K ao regime padrão de LDex, demonstrou uma melhoria significativa na SLP no MMRR em relação a LDex isolada. Este estudo mostrou ainda um benefício significativo em doentes com idade > 70 anos, com uma TRG promissora de 90% com o regime KLDex contra 66% de LDex (23,26).

O Ixa é o primeiro IP oral aprovado para o tratamento para MMRR em combinação com LDex, em doentes que receberam pelo menos um tratamento prévio (12,27). Um estudo avaliou o regime IxaLDex em comparação ao placebo-LDex em doentes com MMRR, e encontrou uma melhoria significativa na SLP. Não foram observadas toxicidades cumulativas, indicando a potencial viabilidade do tratamento a longo prazo (2,27).

O Pano é usado para o tratamento de doentes com MMRR que receberam pelo menos duas terapias anteriores, incluindo V e um IMD. Um estudo comparativo de PanoVDex *versus* placebo-VDex, mostrou melhoria na SLP no regime triplo PanoVDex (12,19).

O AcM Dara é indicado em monoterapia, ou em combinação com VDex ou LDex, para doentes que receberam pelo menos três tratamentos anteriores, incluindo um IP e um IMD (12,21). Num estudo com DaraVDex a taxa de SLP em 12 meses foi de 60,7% e de 26,9% para VDex como grupo controlo. A TRG também foi maior no grupo que usou Dara (82,9%) tendo-se obtido 63,2% no grupo controlo (21).

O conhecimento dos efeitos sinérgicos de Elo com L, levou à realização de estudos para avaliar a combinação de EloLDex em doentes pré-tratados (22). Os resultados mostraram uma TRG de 79% no grupo com Elo e 66% de LDex no grupo controlo; mostraram ainda um aumento na taxa de SLP em 1 ano (68% contra 57% no grupo de controlo); aos 2 anos, as taxas foram de 41% e 27%, respetivamente (20,28).

As posologias habituais dos regimes referidos anteriormente encontram-se resumidas no Anexo A1.

1.3.2.4 Terapêutica de suporte

Como referido anteriormente, o MM é caracterizado por múltiplas complicações que podem levar a um comprometimento grave da qualidade de vida dos doentes e deteriorar a sua expectativa de vida. Portanto, a profilaxia e o tratamento de suporte para a doença osteolítica, dor, anemia, insuficiência renal, infeções, eventos tromboembólicos e neuropatia periférica, são essenciais para o tratamento de doentes com MM (4,10).

Os adjuvantes da dor óssea incluem os corticosteroides, bifosfonatos e inibidores específicos do RANKL como o denosumab que é um AcM (1). O seu mecanismo de ação começa com a sua ligação ao RANKL que inibe a interação com o respetivo recetor nas células precursoras dos OC. Esta inibição impede a formação e diferenciação dos OC, diminuindo assim a reabsorção e a destruição óssea induzidas pelo MM. Frequentemente os doentes desenvolvem hipocalcémia com o denosumab pelo que, normalmente, é necessária uma suplementação adequada de cálcio oral e de vitamina D₃ (8).

Vários estudos demonstraram a eficácia dos bifosfonatos na redução de complicações esqueléticas e dores ósseas, além disso, também são responsáveis por aumentar a apoptose de células do MM e realizar efeito antiangiogénico, inibindo a expressão de VEGF. O pamidronato e o zoledronato são recomendados para doentes com MM e outras neoplasias hematológicas com lesões ósseas dolorosas (1,8).

A dose de pamidronato é de 90 mg com tempo de perfusão IV de 2 horas, devendo ser feita a cada 3 ou 4 semanas; a dose mensal equivalente de zoledronato para obter o mesmo benefício clínico é de 4mg e tem a vantagem de ser administrado em perfusão de 15 min, igualmente a cada 3 ou 4 semanas (2,8,10). Em doentes com compromisso moderado da função renal (depuração da creatinina entre 30 e 60 ml/min), a dose de ácido zoledrónico deve ser reduzida para um máximo de 3 mg sem alteração do tempo de perfusão, enquanto o pamidronato deve ser administrado através de uma perfusão de 4 horas (10). É importante ter em conta que o uso prolongado de bifosfonatos está associado a um risco pequeno, mas significativo, de osteonecrose da mandíbula, pelo que não é recomendado o uso de bifosfonatos por mais de 2 anos, nem em doentes assintomáticos sem envolvimento ósseo (1,10). Outros efeitos indesejáveis associados ao uso de bifosfonatos incluem hipofosfatémia, insuficiência renal e hipocalcemia. A suplementação de cálcio e vitamina D₃ também costuma ser necessária nestes casos e a função renal deve ser vigiada (10).

O ondansetron é um fármaco que, efetivamente, previne náusea e vômito em doentes tratados com fármacos altamente emetogénicos, no tratamento do MM ou em doentes que estão a ser preparados para transplante com M em dose elevada. O ondansetron é tão eficaz quanto uma dose elevada de metoclopramida na prevenção de náusea induzida pela quimioterapia com cisplatina, C isolada ou Doxo (5).

A eritropoietina humana recombinante e a darbepoetina alfa podem ser utilizadas no tratamento da anemia associada ao MM (nível de hemoglobina < 10 g/dL), uma vez excluídas outras causas de anemia. A administração de eritropoietina exógena pode corrigir a anemia, estimulando a eritropoiese através da divisão e diferenciação de células progenitoras na MO, levando a uma melhora significativa no desempenho e na qualidade de vida dos doentes com MM (10). O objetivo é manter a hemoglobina em torno de 12 g/dL, mas sempre abaixo de 14 g/dL para evitar complicações tromboembólicas e hipertensão (1,10).

O MM está associado ao aumento da taxa de infecções, que é a principal causa de morte dos doentes. Episódios infecciosos requerem terapêutica imediata com antibióticos de amplo espectro. A profilaxia da infecção permanece controversa, mas pode ser benéfica nos primeiros 2-3 meses após o início da terapêutica, especialmente em doentes que recebem L ou Pom, ou em doentes com alto risco de infecção (infecções graves prévias ou neutropénia) (1,2,10). Recomenda-se a vacinação contra influenza e pneumococo (*Streptococcus pneumoniae*) e também o uso de aciclovir ou valaciclovir para a profilaxia do vírus herpes-zoster em doentes que recebem terapias com IPs ou durante o TACE (10,12,16).

Em relação ao alívio da dor, usando analgésicos ou outros fármacos, o paracetamol pode ser administrado para dor leve; os anti-inflamatórios não esteroides devem ser evitados no MM; tramadol oral ou codeína podem ser administrados no caso de dor leve a moderada; nos casos de dor crónica moderada a intensa, os adesivos de fentanil ou buprenorfina são recomendados (10).

1.3.2.5 Regimes em estudo

Apesar dos enormes avanços feitos no MM com o uso fármacos recentes, como os IPs K e Ixa, IMD Pom, e AcMs Dara e Elo, o tratamento do MM permanece desafiador e a recaída e progressão da doença é frequente mesmo após a obtenção de uma remissão completa (23). Assim, a procura de opções de tratamento para doentes com MMRR tem sido contínua, tanto através de combinações diferentes com fármacos já conhecidos, como por desenvolvimento de novos fármacos com mecanismos de ação diferentes.

Desde o uso de LDex e PomDex em MMRR, numerosos estudos avaliaram a adição de outros fármacos como regime triplo, incluindo IPs (K, V, oprozomib), agentes alquilantes (C, Ben), inibidores da HDAC (Pano, ricolinostat, vorinostat) e AcMs (Elo, Dara, isatuximab, pembrolizumab) (14,18,24).

Um dos novos regimes terapêuticos que se encontra sob avaliação consiste em KPomDex. Neste estudo, os doentes receberam K IV 20 mg/m² nos dias 1 e 2 (ciclo 1) e 27 mg/m² nos dias 8, 9, 15 e 16, Pom 4 mg/dia nos dias 1 a 21 e Dex (40 mg) oral ou IV nos dias 1, 8, 15 e 22 de ciclos de 28 dias. As RAM mais comuns incluem dispneia, fadiga, insuficiência renal, pneumonia e eventos hematológicos, incluindo anemia e

neutropénia. No geral, o regime KPomDex foi bem tolerado e altamente ativo nos doentes refratários à L (29).

Outro regime em estudo também inclui a Pom, mais especificamente DaraPomDex foi avaliado em doentes com MMRR, em que 76% receberam pelo menos 3 terapêuticas anteriores incluindo L, V e alguns K. Os doentes receberam doses de 16 mg/kg de Dara no esquema posológico recomendado, 4 mg/dia de Pom durante 21 dias em ciclos de 28 dias e 40 mg/semana de Dex. O perfil de segurança DaraPomDex foi semelhante ao do PomDex isolado, com exceção das reações relacionadas com a perfusão específicas do Dara, observada em 50% dos doentes, e uma maior incidência de neutropenia (78%); a TRG foi de 60% (23,30).

A Ben é um agente alquilante multifuncional que se mostrou eficaz em monoterapia no MM. Apesar de não ser habitualmente utilizado, este parece ser mais eficiente na indução de quebras de ADN em comparação com outros agentes alquilantes mais comumente usados, como a C (18). No sentido de avaliar se a Ben pode ser combinada com segurança com LDex, um estudo foi desenvolvido com doentes com MMRR que receberam em média 3 linhas anteriores de terapia, com mais de 70% dos doentes tendo recebido L e/ou V. A Ben 75 mg/m² foi administrada nos dias 1 e 2, L (25 mg) nos dias 1–21 e Dex (40 mg) nos dias 1, 8, 15 e 22. A combinação de BenLDex é muito eficaz no MMRR com altas TR e respostas duradouras (31).

Avanços também têm sido feitos para melhorar as complicações relacionadas com dor óssea no MM. O dasatinib é um inibidor de tirosina cinase que em combinação com zoledronato mostra uma resposta clinicamente eficiente no osso, reduzindo o efeito de reabsorção óssea. Esta combinação exibe efeitos inibidores distintos e sinérgicos na proliferação celular, adesão, migração e expressão de citocinas angiogénicas como o VEGF e fator de crescimento de hepatócitos, diminuindo também a atividade do NF-κB por inibição do RANKL (8,32).

1.3.2.6 Novos fármacos

Vários fármacos adicionais estão a ser estudados em ensaios clínicos e mostram-se promissores no MMRR. Estes incluem o selinexor, um inibidor seletivo da exportina 1; venetoclax, um inibidor seletivo da proteína de linfoma de células B 2 (BCL-2 – *B-cell lymphoma 2*); e isatuximab, um novo AcM anti-CD38 (2,12,23).

O selinexor é um inibidor oral da exportação nuclear da exportina 1, que tem sido avaliado em associação com a Dex e com VDex (23). Num estudo, doentes com MMRR receberam selinexor (45 mg/m²) combinado com Dex (20 mg) duas vezes por semana; os resultados mostram uma TRG de 50% (33). Estudos pré-clínicos demonstraram atividade antimieloma sinérgica entre o selinexor e IPs, através da supressão da sinalização de NF-κB e retenção nuclear de proteínas supressoras de tumor (23). A dosagem de 100 mg/semana de selinexor foi avaliada em associação com V (1,3 mg/m²/semana) via subcutânea e Dex (40 mg/semana) via oral, em ciclos de 35 dias. Os doentes tinham uma média de 3 linhas terapêuticas anteriores e 50% eram refratários a um IP. O tratamento com selinexor-VDex produziu altas TR em doentes com MMRR, com uma TRG de 63% e sem efeitos colaterais inesperados (34).

O venetoclax é um inibidor oral seletivo da proteína BCL-2, com atividade comprovada em leucemia linfocítica crónica. Com base nesta atividade, o venetoclax foi investigado isoladamente e combinado em doentes com MMRR (23). Foi realizado um ensaio, com base na atividade sinérgica do venetoclax e do V, em doentes com MMRR que receberam em média 3 terapêuticas anteriores. A combinação de venetoclax-VDex foi geralmente bem tolerada, a TRG foi de 67% e as RAM comuns incluíram toxicidades gastrointestinais leves e citopénias. O maior benefício foi observado em doentes não refratários ao V, mostrando uma eficácia promissora e uma TRG de 97% (35).

As terapêuticas baseadas em AcMs são muito promissoras no MM. Entre elas, o AcM direcionado à SLAMF7, Elo, mostrou eficácia quando combinado com a L. Outros, que visam as proteínas alvo relacionadas com células tumorais incluem AcMs dirigidos contra o CD38, tal como o Dara que se mostrou muito promissor como agente único e combinado no MMRR (20,22,23).

O isatuximab é um AcM que, também, tem como alvo CD38 e pode ter um perfil farmacológico mais favorável do que o Dara (18,20). Tem sido avaliado em várias associações, incluindo LDex e PomDex (22). Num estudo, foi avaliada a segurança de isatuximab (10-20 mg/kg) em combinação com LDex, em ciclos de 28 dias. Os doentes tinham recebido em média 5 terapêuticas anteriores e, em geral, este novo regime foi bem tolerado, com uma TRG de 56% (36). Noutro estudo ainda a decorrer, a associação de isatuximab (10 mg/kg uma vez por semana) a cada 2 semanas com PomDex está a ser avaliada, com o objetivo de mostrar os seus benefícios na SLP e SG, em doentes com MMRR refratários a L e a IPs (25). Ambos os estudos apresentaram como principal

RAM as reações relacionadas com as perfusões habituais dos AcMs, que parecem ser diminuídas com a redução da perfusão inicial de 200 mg/h para 175 mg/h (25,36).

O tabalumab é um AcM que demonstrou atividade antitumoral, devido à sua ação anti-BAFF (8,22). Foi realizado um estudo deste AcM em combinação com o V em doentes com MMRR, que receberam em média três tratamentos anteriores com V (77%) ou um IMD (88%). O V foi administrado por via IV nos dias 1, 4, 8 e 11 em ciclos de 21 dias, e o tabalumab foi administrado a cada 21 dias durante 3 ciclos e depois a cada 42 dias. A dose de 100 mg de tabalumab foi bem tolerada e encontra-se atualmente sob investigação adicional (37).

Algumas das novidades nos inibidores das HDAC incluem o ricolinostat e vorinostat. O ricolinostat é o primeiro inibidor oral seletivo de HDAC-6 a ser estudado clinicamente, demonstrando potente atividade sinérgica em associação com a L e o V (18). Os resultados dum estudo com o objetivo de avaliar a segurança e atividade preliminar da combinação de ricolinostat com LDex em MMRR, demonstrou que uma dosagem de 160 mg/dia (dias 1-21 a cada 28 dias) de ricolinostat é bem tolerada e que esta associação pode melhorar a eficácia de LDex no MMRR (38). Outros dados mostram que a combinação de ricolinostat com o V supera a resistência ao V no MMRR. Neste estudo, a dosagem de 160 mg/dia de ricolinostat em associação com VDex também foi considerada segura, bem tolerada e ativa em doentes com, pelo menos 2 linhas de terapia prévias. As RAM mais frequentes foram trombocitopénia e diarreia (39).

O vorinostat é também um inibidor da HDAC que mostrou atividade no MMRR em associação com IPs e IMDs (18). Um estudo realizado em doentes com MMRR, que receberam em média 5 terapêuticas anteriores, resultou numa TRG de 24% e taxa de benefício clínico de 80%, ao receberem vorinostat (400 mg) nos dias 1-7 e 15-21 associado a LDex na sua posologia habitual (40).

O oprozomib é um IP irreversível administrado por via oral e análogo do K, que mostrou efeito antiangiogénico e anti-MM (41). Com isto, o oprozomib foi avaliado em associação com PomDex em doentes com MMRR com pelo menos 2 terapêuticas prévias com V ou IMDs, em dosagens de 150 mg/dia (dias 1-5 e 15-19) ou 210 mg/dia (dias 1,2,8,9,15,16,22,23) em ciclos de 28 dias. Este regime mostrou-se promissor e por isso continua a ser avaliado em ensaios clínicos (42).

1.3.2.7 Imunoterapia

A imunoterapia é uma abordagem promissora para o tratamento do MM como doença geneticamente heterogénea. Existem agora vários AcMs direcionados a antígenos de superfície específicos em células do MM ou a *checkpoints* de células imunes e do MM, como os AcMs anti-SLAMF7 Elo, anti-CD38 Dara e isatuximab, e anti-PD-1 (*programmed cell death 1*) pembrolizumab. A terapia com células T geneticamente modificadas, como as células T com recetores de antígenos quiméricos (RAQ), também tem mostrado resultados encorajadores em ensaios clínicos recentes em doentes com MM (20,23,43).

Inibidores de *checkpoints* imunológicos direcionados ao eixo PD-1/ligando da PD-1 mostram-se promissores no controlo de respostas imunes antitumorais. A ligação entre as células tumorais que expressam o ligando da PD-1 e a PD-1 nos linfócitos T resulta na inibição da proliferação de células T e secreção de citocinas, que coletivamente resultam em tolerância imunológica. Anticorpos contra PD-1 e contra o ligando da PD-1 impedem a ativação da via inibitória imunológica e demonstraram uma excelente atividade clínica em vários tipos de cancro (43).

O pembrolizumab é um AcM inibidor do *checkpoint* periférico anti-PD-1, que se encontra sob investigação em combinação com LDex ou PomDex em doentes com MMRR. A inibição da PD-1 nas células T, leva à ativação de células T infiltrantes do tumor específicas para uma variedade de antígenos tumorais individuais (23). Um estudo com a combinação de pembrolizumab com LDex mostrou um perfil de toxicidade aceitável e atividade promissora, com uma TRG de 76% (43). Noutro estudo, o regime de pembrolizumab 200 mg via IV a cada duas semanas associado a PomDex resultou numa melhoria significativa na SLP e SG, com uma TRG de 60%. As RAM mais comuns foram fadiga, hiperglicémia, dispneia, infeções do trato respiratório superior e pneumonia (44).

RAQ são recetores sintéticos que envolvem estruturas moleculares e antígenos de superfície. Assim, células T geneticamente modificadas para expressar RAQ reconhecem e eliminam especificamente células malignas que expressam um antígeno alvo (45,46). No MM, o antígeno de maturação de células B (BCMA – *B-cell maturation antigen*), CD38, CD138 e CD56 são considerados alvos para terapia com células T-RAQ (23,43).

O BCMA é uma proteína transmembranar que regula a maturação e diferenciação de células B para PL, sendo expresso principalmente em células plasmáticas (43). Num ensaio clínico, doentes com MMRR que tinham recebido em média 7 linhas terapêuticas anteriores, receberam tratamento com células T-RAQ específicas contra BCMA (Figura 7). Neste estudo um dos doentes obteve uma depuração de 90-100% de PL da MO, tornando-as indetetáveis por citometria de fluxo, e uma diminuição > 95% de PM no soro (45). Noutro estudo, doentes refratários, em média com 9,5 terapêuticas prévias, receberam 9×10^6 células T-RAQ anti-BCMA/kg, resultando numa TRG de 81% e irradiação de células do MM na MO (46). Em ambos os estudos os doentes receberam um regime quimioterápico de condicionamento de C e fludarabina, e apresentaram como RAM mais frequentes citopénias, febre, taquicardia e hipotensão (45,46).

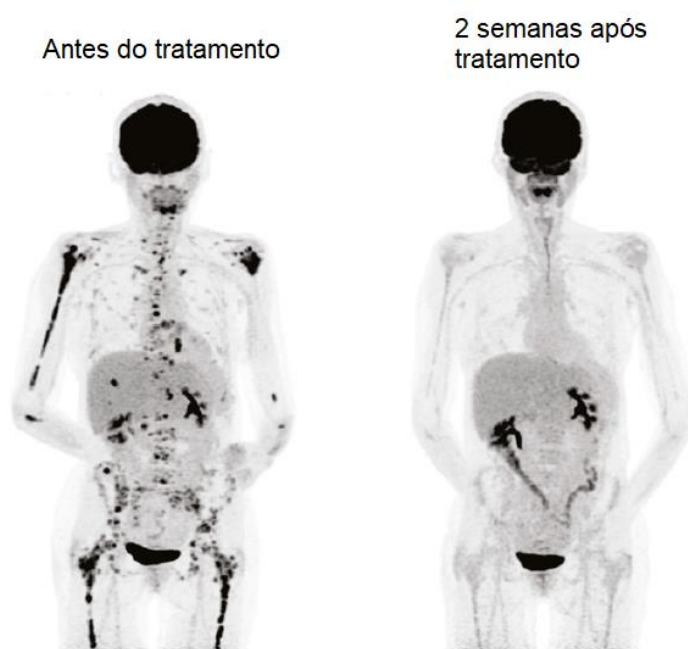


Figura 7. Tomografia computadorizada num doente com mieloma múltiplo progressivo.

O doente que tinha mieloma múltiplo em progressão apesar de 8 linhas anteriores de terapêutica obteve uma remissão parcial muito boa após a infusão de células T-RAQ anti-BCMA. A figura representa a tomografia computadorizada antes e após o tratamento mostrando a eliminação de um grande número de lesões ósseas. Adaptado de (45).

Apesar de ainda recentes, as células T-RAQ geneticamente modificadas mostram-se promissoras no tratamento futuro do MMRR, em doentes que desenvolveram múltiplas resistências às terapêuticas atualmente disponíveis (45,46).

2 Metodologia

Na elaboração desta monografia foi realizada uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos utilizando bases de dados como o *Pubmed*, *TriP Medical Database* e *Medscape* e, também, motores de pesquisa como o *Google Scholar* (google acadêmico). A pesquisa foi realizada de março de 2018 a fevereiro de 2019 usando as seguintes palavras-chave “*multiple myeloma*”, “*guidelines*” e “*treatment*”, e os artigos selecionados por relevância do título e resumo, com preferência de artigos internacionais escritos em inglês e recentemente publicados (entre 2000 e 2018).

Com o objetivo de complementar a pesquisa, foi consultado o livro “*Hematology Basic Principles and Practice*” 7th Edition 2018, bem como alguns artigos considerados relevantes referenciados na própria bibliografia do livro. O gestor de referências bibliográficas utilizado foi o *Mendeley*, que inclui uma secção de artigos sugeridos com base nos já inseridos pelo utilizador e, por isso, para melhor completar a informação, alguns destes artigos também foram revistos servindo de base a esta monografia.

3 Discussão

O diagnóstico de MM deve ter por base os critérios atualizados pelo *International Myeloma Working Group*, resumidos na Tabela 1. Os exames padrão sugeridos incluem hemograma completo, análise dos níveis de creatinina e cálcio séricos; eletroforese e imunofixação de proteínas séricas, análise da urina de 24 horas; punção e biópsia medular para contagem de PL e radiografia do esqueleto completo (9). Para o diagnóstico de doença osteolítica em doentes com MM é preferível o uso de TC do esqueleto completo ou, caso não esteja disponível, a radiografia convencional. A RM da coluna e da zona pélvica é um exame útil para observação de lesões ósseas focais (10).

Estudos citogenéticos como hibridização fluorescente *in situ* e perfil de expressão génica têm sido cada vez mais utilizados, estes, permitem detetar anomalias cromossómicas nas células plasmáticas e estratificar o risco e prognóstico da doença (2,9). Potencialmente, este tipo de informação pode possibilitar o ajuste da terapêutica a cada doente, individualmente, com base nas características genéticas da sua doença.

O tratamento imediato não é recomendado para doentes com MML (assintomático). No entanto, aconselha-se a monitorização a cada 3 meses. Em doentes com MM sintomático o tratamento deve ser iniciado, com base nos principais regimes mostrados no Anexo A1. (1,9).

Para doentes com idade < 70 anos em boas condições clínicas e sem comorbilidades, o TACE é o tratamento padrão (1,9). A terapêutica de indução com combinações triplas de V, seguida de condicionamento com M em dose elevada e manutenção com L, são os mais utilizados por demonstrarem maior SLP (13). Para doentes entre 65 e 75 anos não elegíveis para receber M em dose elevada, é aconselhada a redução para M em dose reduzida, antes do TACE (9).

A terapêutica inicial para MM passa, essencialmente, por regimes baseados em V (VLDex, VTDex e VCDex) ou LDex. Dex em dose reduzida (40 mg/semana) é sempre preferível à dose elevada. Para doentes não elegíveis para TACE e em boa condição clínica, MTPre e VMPre também são boas alternativas, no entanto VLDex e VTDex são

os regimes padrão (2,9). Doentes não elegíveis para transplante, que apresentem comorbidades e comprometimento renal, é aconselhado o ajuste de dose. Nestes casos, regimes duplos como LDex e VDex são preferíveis (2,9).

Para MMRR, os esquemas mais comumente utilizados são regimes baseados em IPs (V, K. Ixa) ou L (IMD). Novas combinações triplas estão a aumentar a SLP. Em casos avançados, a Pom ou regimes com AcMs (Dara e Elo) são potenciais alternativas (1,2).

Bifosfonatos são recomendados para a prevenção e tratamento de lesões ósseas, independentemente do estado da doença óssea no início do tratamento quimioterápico. A função renal deve ser monitorizada e as doses ajustadas caso necessário; não há evidências suficientes para recomendar bisfosfonatos em MM assintomático (9,10).

Outras formas de tratamento de suporte para dor óssea incluem corticosteroides para diminuir inflamação, analgésicos para dor aguda e o AcM denosumab para diminuir a reabsorção óssea. Em doentes com anemia é aconselhada a eritropoietina e os doentes a tomar bifosfonatos e denosumab podem beneficiar de suplementação com cálcio e vitamina D₃ (8).

Alguns métodos de profilaxia podem ser necessários consoante o grupo de fármacos a ser administrado. Para prevenção da reativação do vírus herpes-zoster em doentes a tomar IPs aconselha-se antivíricos e para profilaxia de tromboembolismo venoso em doentes a tomar IMDs é aconselhado o ácido acetilsalicílico ou uma heparina de baixo peso molecular (10).

Os IMDs Pom e L estão atualmente a ser avaliados em novas combinações triplas com outros fármacos já aprovados, incluindo os IPs K e V, o AcM Dara e, ainda, a C e a Ben. Estes novos regimes são apenas alguns, entre muitos, que se encontram sob investigação e que mostram potencialidade no tratamento de MMRR, em doentes que já esgotaram as opções tradicionais de tratamento (18).

Vários esforços têm sido feitos no sentido de descobrir novos fármacos promissores contra o MM, alguns destes encontram-se inseridos nos grupos farmacoterapêuticos já utilizados no tratamento do MMRR, como as terapias baseadas em IPs (oprozomib), inibidores da HDAC (ricolinostat, vorinostat) e AcMs (isatuximab, tabalumab, pembrolizumab) (18).

No entanto, a abordagem ao MMRR é complexa e desafiadora, incentivando assim o desenvolvimento de fármacos com novos mecanismos; entre eles, o selinexor, um

inibidor da exportina 1 e o venetoclax, um inibidor da BCL-2, estão a ser estudados em ensaios clínicos (23).

A imunoterapia é uma abordagem promissora para o tratamento do MM, mostrando o seu potencial ainda nos primeiros estadios de desenvolvimento, tanto pela terapia com células T-RAQ como pelos AcMs direcionados a *checkpoints* imunológicos, como o pembrolizumab (23,43).

4 Conclusões

O mieloma múltiplo é uma neoplasia maligna de plasmócitos, caracterizada pela proliferação destes na medula óssea e pela produção de quantidades excessivas de uma imunoglobulina monoclonal, levando ao desenvolvimento de fadiga, anemia, infecções, lesões ósseas, hipercalemia e disfunção renal. O diagnóstico é feito essencialmente por exames laboratoriais, incluindo hemograma completo; eletroforese de proteínas séricas e urinárias com imunofixação; punção e biópsia medular; e exames imagiológicos, para evidenciar os chamados critérios CRAB (*hyperCalcemia, Renal insufficiency, Anaemia, Bone lesions*).

O tratamento do mieloma múltiplo está a mudar constantemente devido à disponibilidade de um crescente número de regimes terapêuticos eficazes. Os regimes combinados com diferentes classes de fármacos estão a levar a respostas mais extensas, traduzindo-se numa melhor sobrevida para esta doença. Adicionalmente, a gestão adequada das complicações relacionadas com o mieloma múltiplo e com o seu tratamento, contribui tanto para o aumento da qualidade de vida do doente quanto para a diminuição da mortalidade associada a estas complicações.

No entanto, a maioria dos doentes com mieloma múltiplo sofre várias recidivas e desenvolve resistência aos seus tratamentos, pelo que são necessárias novas abordagens terapêuticas que aumentam as taxas de resposta e sobrevida livre de progressão, com toxicidade mínima no mieloma múltiplo recidivado. Novos fármacos podem oferecer uma alternativa ao tratamento em doentes submetidos a múltiplas linhas de terapia. Além destes, novos métodos na área da imunoterapia têm mostrado respostas clínicas promissoras, sugerindo que as novas opções terapêuticas têm o potencial de beneficiar aqueles que parecem ter esgotado todas as linhas tradicionais de tratamento.

5 Perspetivas Futuras

O MM tem sido alvo de inúmeros estudos que permitiram importantes avanços no diagnóstico, prognóstico e terapêutica. Nas neoplasias hematológicas como o MM, é essencial um diagnóstico precoce, para que tanto a quimioterapia como as terapias de suporte sejam postas em prática o mais rápido possível, retardando a progressão da doença e permitindo aos doentes um tempo de sobrevivência superior. O diagnóstico precoce tem sido cada vez mais acessível pela disponibilidade de exames de alta sensibilidade, especificidade e robustez.

Apesar de não ter sido aprofundado nesta monografia, têm sido efetuados progressos no campo da genética e biomarcadores do MM. Neste sentido, podem ser desenvolvidas estratégias inovadoras que permitam caracterizar alterações genéticas nos estadios pré-malignos (como o GMSI e MML), e estratificar o risco de progressão destes para o MM sintomático. Com o objetivo de antecipar quais os doentes pré-clínicos com maior risco de progressão e que podem beneficiar de tratamento mais precocemente.

Sendo uma doença frequentemente recidivante, é necessário melhorar a deteção e quantificação do nível da doença residual mínima, para além dos exames laboratoriais habitualmente usados na avaliação da resposta à terapêutica. Esta é também essencial para avaliar a eficácia do tratamento e se o doente se encontra em remissão completa.

Nesta revisão, foram abordadas algumas das inovações farmacológicas, com novos mecanismos de ação e, na área da imunoterapia, com respostas clínicas promissoras. Pelo facto de existirem inúmeros fármacos inovadores atualmente sob investigação em ensaios clínicos de diferentes fases (pré-clínicos, fase I, II e III), nem todos foram mencionados nesta monografia. Estes ensaios clínicos permitem confirmar a segurança e eficácia das novas terapêuticas, aumentando cada vez mais as opções disponíveis para o tratamento de doentes com MM.

Referências Bibliográficas

1. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos M V., Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(April 2017):iv52-iv61.
2. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(1):101–19.
3. Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ B.* 2016;36:e418–23.
4. Michels TC, Petersen KE. Multiple myeloma: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2017;95(6):373–83.
5. Hoffman R, Benz Jr. E, Silberstein L, Heslop H, Weitz J, Anastasi J, et al. Plasma Cell Neoplasms. In: *Hematology Basic Principles and Practice.* 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p. 1381–418.
6. Bianchi G, Kumar S, Ghobrial I, Roccaro A. Cell Trafficking in Multiple Myeloma. *Open J Hematol.* 2012;3(1):4.
7. Hideshima T, Mitsiades C, Tonon G, Richardson PG, Anderson KC. Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(8):585–98.
8. Nishida H. Bone-targeted agents in multiple myeloma. *Hematol Rep.* 2018;10(1):11–6.
9. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2014;32(6):587–600.
10. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastiris E, et al. European myeloma network guidelines for the management of multiple

- myeloma-related complications. *Haematologica*. 2015;100(10):1254–66.
11. Ribourtout B, Zandecki M. Plasma cell morphology in multiple myeloma and related disorders. *Morphologie*. 2015;99(325):38–62.
 12. Dingli D, Ailawadhi S, Bergsagel PL, Buadi FK, Dispenzieri A, Fonseca R, et al. Therapy for Relapsed Multiple Myeloma: Guidelines From the Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(4):578–98.
 13. Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood*. 2015;125(20):3076–84.
 14. Holstein SA, Suman VJ, McCarthy PL. Update on the role of lenalidomide in patients with multiple myeloma. *Ther Adv Hematol*. 2018;9(7):175–90.
 15. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Castillo J, et al. Multiple Myeloma, version 3.2018: Featured updates to the NCCN guidelines. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2018;16(1):11–20.
 16. Ludwig H, Delforge M, Facon T, Einsele H, Gay F, Moreau P, et al. Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: A consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia*. 2018;32(7):1542–60.
 17. Benboubker L, Dimopoulos M, Dispenzieri A, Catlano J, Belch A, Cavo M, et al. Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371(10):906–17.
 18. Sonneveld P, De Wit E, Moreau P. How have evolutions in strategies for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma translated into improved outcomes for patients? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;112(February):153–70.
 19. Laubach JP, Moreau P, San-Miguel JF, Richardson PG. Panobinostat for the Treatment of Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res*. 2015;21(21):4767–73.
 20. Rasche L, Weinhold N, Morgan G, Rhee F, Davies F. Immunologic Approaches for the Treatment of Multiple Myeloma. *Cancer Treat Rev*. 2017;55:190–9.
 21. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(8):754–66.

22. Lonial S, Durie B, Palumbo A, San-Miguel J. Monoclonal antibodies in the treatment of multiple myeloma: Current status and future perspectives. *Leukemia*. 2016;30(3):526–35.
23. Chim CS, Kumar SK, Orlowski RZ, Cook G, Richardson PG, Gertz MA, et al. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: Novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond. *Leukemia*. 2018;32(2):252–62.
24. Touzeau C, Moreau P. Pomalidomide in the management of relapsed multiple myeloma. *Futur Oncol*. 2016;12(17):1975–83.
25. Richardson PG, Attal M, Campana F, Le-Guenneec S, Hui AM, Risse ML, et al. Isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone versus pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA Phase III study design. *Futur Oncol*. 2018;14(11):1035–47.
26. Dimopoulos MA, Stewart AK, Masszi T, Špička I, Oriol A, Hájek R, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by age: secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study. *Br J Haematol*. 2017;177(3):404–13.
27. Kumar S, Moreau P, Hari P, Mateos MV, Ludwig H, Shustik C, et al. Management of adverse events associated with ixazomib plus lenalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2017;178(4):571–82.
28. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Špička I, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373(7):621–31.
29. Shah JJ, Stadtmauer EA, Abonour R, Cohen AD, Bensinger WI, Gasparetto C, et al. Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed or refractory myeloma. *Blood*. 2015;126(20):2284–90.
30. Chari A, Suvannasankha A, Fay JW, Arnulf B, Kaufman JL, Ifthikharuddin JJ, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2017;130(8):974–81.
31. Kumar SK, Krishnan A, Laplant B, Laumann K, Roy V, Zimmerman T, et al. Bendamustine, lenalidomide, and dexamethasone (BRD) is highly effective with

- durable responses in relapsed multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2015;90(12):1106–10.
32. Moschetta M, Di Pietro G, Ria R, Gnoni A, Mangialardi G, Guarini A, et al. Bortezomib and zoledronic acid on angiogenic and vasculogenic activities of bone marrow macrophages in patients with multiple myeloma. *Eur J Cancer*. 2010;46(2):420–9.
 33. Chen C, Siegel D, Gutierrez M, Jacoby M, Hofmeister CC, Gabrail N, et al. Safety and efficacy of selinexor in relapsed or refractory multiple myeloma and Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2018;131(8):855–63.
 34. Bahlis NJ, Sutherland H, White D, Sebag M, Lentzsch S, Kotb R, et al. Selinexor plus low-dose bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Am Soc Hematol*. 2018;
 35. Moreau P, Chanan-Khan A, Roberts AW, Agarwal AB, Facon T, Kumar S, et al. Promising efficacy and acceptable safety of venetoclax plus bortezomib and dexamethasone in relapsed/refractory MM. *Blood*. 2017;130(22):2392–400.
 36. Martin T, Baz R, Benson DM, Lendvai N, Wolf J, Munster P, et al. A phase 1b study of isatuximab plus lenalidomide and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*. 2017;129(25):3294–303.
 37. Raje NS, Faber EA, Richardson PG, Schiller G, Hohl RJ, Cohen AD, et al. Phase 1 Study of Tabalumab, a Human Anti-B-Cell Activating Factor Antibody, and Bortezomib in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res*. 2016;22(23):5688–95.
 38. Yee AJ, Bensinger WI, Supko JG, Voorhees PM, Berdeja JG, Richardson PG, et al. Ricolinostat plus lenalidomide, and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: a multicentre phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(11):1569–78.
 39. Vogl DT, Raje N, Jagannath S, Richardson P, Hari P, Orłowski R, et al. Ricolinostat, the first selective histone deacetylase 6 inhibitor, in combination with bortezomib and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. Vol. 23, *Clinical Cancer Research*. 2017. 3307-3315 p.
 40. Sanchez L, Vesole DH, Richter JR, Biran N, Bilotti E, McBride L, et al. A phase

I Ib trial of vorinostat in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with multiple myeloma refractory to previous lenalidomide-containing regimens. *Br J Haematol.* 2017;176(3):440–7.

41. Sanchez E, Li M, Wang CS, Tang G, Gillespie A, Chen H, et al. Anti-angiogenic and anti-multiple myeloma effects of oprozomib (OPZ) alone and in combination with pomalidomide (Pom) and/or dexamethasone (Dex). *Leuk Res.* 2017;57:45–54.
42. Shah J, Niesvizky R, Stadtmauer E, Rifkin RM, Berenson J, Berdeja JG, et al. Oprozomib, Pomalidomide, and Dexamethasone (OPomd) in Patients (Pts) with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Initial Results of a Phase 1b Study (NCT01999335). *Blood.* 2015;126(23):378.
43. Jung SH, Lee HJ, Vo MC, Kim HJ, Lee JJ. Immunotherapy for the treatment of multiple myeloma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;111:87–93.
44. Badros A, Hyjek E, Ma N, Lesokhin A, Dogan A, Rapoport AP, et al. Pembrolizumab, pomalidomide, and low-dose dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood.* 2017;130(10):1189–97.
45. Ali SA, Shi V, Maric I, Wang M, Stroncek DF, Rose JJ, et al. T cells expressing an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of multiple myeloma. *Blood.* 2016;128(13):1688–700.
46. Brudno JN, Maric I, Hartman SD, Rose JJ, Wang M, Lam N, et al. T Cells Genetically Modified to Express an Anti-B-Cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor Cause Remissions of Poor-Prognosis Relapsed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2018;36(22):2267–80.

Anexo

A1. Principais regimes terapêuticos no tratamento do mieloma múltiplo.

Regimes	Posologia
Bortezomib/ Ciclofosfamida/ Dexametasona (VCDex)	Bortezomib: 1,3 mg/m ² subcutâneo, dias 1,8,15,22; Ciclofosfamida: 300 mg/m ² oral, dias 1,8,15,22; Dexametasona: 40 mg oral, dias 1,8,15,22; Repetir a cada 4 semanas
Bortezomib/ Dexametasona (VDex)	Bortezomib: 1,3 mg/m ² subcutâneo, dias 1,8,15,22; Dexametasona: 20 mg no dia do bortezomib e no seguinte (ou 40 mg nos dias 1,8,15,22)
Bortezomib/ Lenalidomida/ Dexametasona (VLDex)	Bortezomib: 1,3 mg/m ² subcutâneo, dias 1,8,15; Lenalidomida: 25 mg oral, dias 1-14; Dexametasona: 20 mg no dia do bortezomib e no seguinte (ou 40 mg nos dias 1,8,15,22); Repetir a cada 3 semanas
Bortezomib/ Melfalano/ Prednisona (VMPre)	Bortezomib: 1,3 mg/m ² subcutâneo, dias 1,8,15,22; Melfalano: 9 mg/m ² oral, dias 1-4; Prednisona: 60 mg/m ² oral, dias 1-4; Repetir a cada 35 dias
Bortezomib/ Talidomida/ Dexametasona (VTDex)	Bortezomib: 1,3 mg/m ² subcutâneo, dias 1,8,15,22; Talidomida: 100-200 mg oral, dias 1-28; Dexametasona: 20 mg no dia do bortezomib e no

	<p>seguinte (ou 40 mg nos dias 1,8,15,22);</p> <p>Repetir a cada 4 semanas x 4 ciclos como terapia de indução pré-transplante</p>
Carfilzomib/ Ciclofosfamida/ Dexametasona (KCDex)	<p>Carfilzomib: 20 mg/m² (ciclo 1) e 36 mg/m² (restantes ciclos) IV, dias 1,2,8,9,15,16;</p> <p>Ciclofosfamida: 300 mg/m² oral, dias 1,8,15;</p> <p>Dexametasona: 40 mg, dias 1,8,15;</p> <p>Repetir a cada 4 semanas</p>
Carfilzomib/ Dexametasona (KDex)	<p>Carfilzomib: 20 mg/m² (ciclo 1) e 56 mg/m² (restantes ciclos) IV, dias 1,2,8,9,15,16;</p> <p>Dexametasona: 20 mg, dias 1,2,8,9,15,16,22,23;</p> <p>Repetir a cada 28 dias</p>
Carfilzomib/ Lenalidomida/ Dexametasona (KLDex)	<p>Carfilzomib: 20 mg/m² (ciclo 1) e 27 mg/m² (restantes ciclos) IV, dias 1,2,8,9,15,16;</p> <p>Lenalidomida: 25 mg oral, dias 1-21;</p> <p>Dexametasona: 40 mg, dias 1,8,15,22;</p> <p>Repetir a cada 4 semanas</p>
Daratumumab/ Bortezomib/ Dexametasona (DaraVDex)	<p>Daratumumab: 16 mg/kg IV, semanal nos ciclos 1-3, a cada 3 semanas nos ciclos 4-8, a cada 4 semanas nos ciclos 9+;</p> <p>Bortezomib: 1,3 mg/m² subcutâneo, dias 1,4,8,11 (ciclos 1-8);</p> <p>Dexametasona: 20 mg oral, dias 1,2,4,5,8,9,11,12 (ciclos 1-8);</p> <p>Repetir a cada 21 dias nos ciclos 1-8, repetir a cada 28 dias nos ciclos 9+</p>
Daratumumab/ Lenalidomida/	<p>Daratumumab: 16 mg/kg IV, semanal nos ciclos 1 e 2, a cada 2 semanas nos ciclos 3-6, a cada 4 semanas nos</p>

Dexametasona (DaraLDex)	ciclos 7+; Lenalidomida: 25 mg oral, dias 1-21; Dexametasona: 40 mg, semanal
Elotuzumab/ Lenalidomida/ Dexametasona (EloLDex)	Elotuzumab: 10 mg/kg IV, semanal nos ciclos 1 e 2, a cada 2 semanas nos ciclos 3+; Lenalidomida: 25 mg oral, dias 1-21; Dexametasona: 40 mg, semanal; Repetir a cada 28 dias
Ixazomib/ Lenalidomida/ Dexametasona (IxaLDex)	Ixazomib: 4 mg oral, dias 1,8,15; Lenalidomida: 25 mg oral, dias 1-21; Dexametasona 40 mg oral, dias 1,8,15,22; Repetir a cada 28 dias
Lenalidomida/ Dexametasona (LDex)	Lenalidomida: 25 mg oral, dias 1-21; Dexametasona: 40 mg oral, dias 1,8,15,22; Repetir a cada 4 semanas
Melfalano/ Prednisona (MPre)	Melfalano: 8-10 mg oral, dias 1-7; Prednisona: 60 mg oral, dias 1-7; Repetir a cada 6 semanas
Melfalano/ Prednisona/ Talidomida (MTPre)	Melfalano: 0,25 mg/kg oral, dias 1-4 (0,20 mg/kg/dia em doentes com > 75 anos); Prednisona: 2 mg/kg oral, dias 1-4; Talidomida: 100-200 mg oral, dias 1-28 (100 mg para > 75 anos); Repetir a cada 6 semanas
Panobinostat/ Bortezomib/ Dexametasona	Panobinostat: 20 mg oral, dias 1,3,5 das semanas 1 e 2; Bortezomib: 1,3 mg/m ² subcutâneo, dias 1,8,15,22;

(PanoVDex)	<p>Dexametasona: 20 mg no dia do bortezomib e no seguinte;</p> <p>Repetir a cada 3 semanas (ciclos 1-8)</p>
Pomalidomida/ Dexametasona (PomDex)	<p>Pomalidomina: 4 mg oral, dias 1-21;</p> <p>Dexametasona 40 mg oral, dias 1,8,15,22;</p> <p>Repetir a cada 4 semanas</p>
Talidomida/ Dexametasona (TDex)	<p>Talidomida: 200 mg oral, dias 1-28;</p> <p>Dexametasona: 40 mg oral, dias 1,8,15,22;</p> <p>Repetir a cada 4 semanas</p>

Adaptado de (1,9).